

**Aus dem Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg**

Einfluss des Alters auf die spinale und vegetative Schmerzverarbeitung und Schmerzwahrnehmung

**INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin**

**dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Elisabeth Hennighausen**

aus Wetzlar

Marburg 2008

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am
06.03.2008**

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

**Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: PD Dr. K. Schepelmann
Korreferent: PD Dr. K. Goldmann
2. Korreferent: PD Dr. G. Marquardt**

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	3
1.1	SCHMERZ	3
1.1.1	DEFINITION	3
1.1.2	PHYSIOLOGIE DER NOZIZEPTION	6
1.2	SCHMERZEN IM ALTER	12
1.3	ALTERSVERÄNDERUNGEN DES AUTONOMEN NERVENSYSTEMS	16
1.4	SCHMERZMESSUNG	19
1.4.1	EXPERIMENTELLE SCHMERZMESSUNG	19
1.4.2	KLINISCHE SCHMERZMESSUNG	20
1.4.3	NOZIZEPTIVER FLEXORREFLEX	22
1.5	ZIEL DER UNTERSUCHUNG	24
2	METHODEN	26
2.1	PROBANDEN	26
2.2	NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG	27
2.3	ELEKTROPHYSIOLOGISCHE ABLEITUNGEN	27
2.4	SURALIS-NEUROGRAPHIE	28
2.5	ABLEITUNG DES NOZIZEPTIVEN FLEXORREFLEXES UND REFLEXSCHWELLENBESTIMMUNG	29
2.6	SCHMERZBEWERTUNG	32
2.7	HERZFREQUENZAUFZEICHNUNG	32
2.8	ZEITLICHER ABLAUF DER VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	34
2.9	EINFLUSS VON AUFMERKSAMKEIT UND ABLENKUNG AUF DIE SPINALE NOZIZEPTION	34
2.10	STATISTISCHE METHODEN	36
3	ERGEBNISSE	37
3.1	ALTERSVERÄNDERUNGEN	37
3.1.1	NEUROGRAPHIE DES NERVUS SURALIS	37
3.1.2	NOZIZEPTIVER FLEXORREFLEX	37

3.1.3	SCHMERZBEWERTUNG	40
3.1.4	SCHMERZEVOZIERTE HERZFREQUENZVERÄNDERUNGEN	41
3.2	EINFLUSS VON AUFMERKSAMKEIT UND ABLENKUNG AUF DIE SPINALE	
	NOZIZEPTION	43
4	DISKUSSION	45
4.1	EINFLUSS DES ALTERS	45
4.1.1	SPINALE NOZIZEPTION UND SCHMERZBEWERTUNG	45
4.1.2	SCHMERZEVOZIERTE HERZFREQUENZVERÄNDERUNGEN	48
4.2	EINFLUSS VON AUFMERKSAMKEIT UND ABLENKUNG AUF DIE SPINALE	
	NOZIZEPTION	49
5	ZUSAMMENFASSUNG	55
6	LITERATURVERZEICHNIS	57
7	ANHANG	66
	SCHMERZBEWERTUNGSBOGEN	66
	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	67
	DANKSAGUNG	68

1 Einleitung

1.1 Schmerz

1.1.1 Definition

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit einer echten oder potentiellen Gewebeschädigung einhergeht oder als solches beschrieben wird. Schmerz ist immer subjektiv.“

(IASP 1994)

Diese Definition von Schmerz und das folgende Zitat halten fest, dass Schmerz mehr ist als eine reine Sinnesempfindung.

“The problem of pain, since the beginning of the century, has been dominated by the concept that pain is a sensory experience. Yet pain has a unique, distinctly unpleasant, affective quality. It becomes overwhelming, demands immediate attention, and disrupts ongoing behavior and thought. It motivates or drives the organism into activity aimed at stopping the pain as quickly as possible. To consider only the sensory features of pain, and ignore its motivational and affective properties, is to look at only one part of the problem, and not even the most important part of it.”

(Melzack u. Casey 1968)

Schmerz wird heute als eine mehrdimensionale Empfindung angesehen, die in folgende Komponenten unterteilt werden kann (s. auch Abb. 1):

- sensorisch-diskriminative Komponente
- affektiv-emotionale Komponente
- vegetativ-autonome Komponente
- motorische und psychomotorische Komponente
- kognitiv-evaluative Komponente

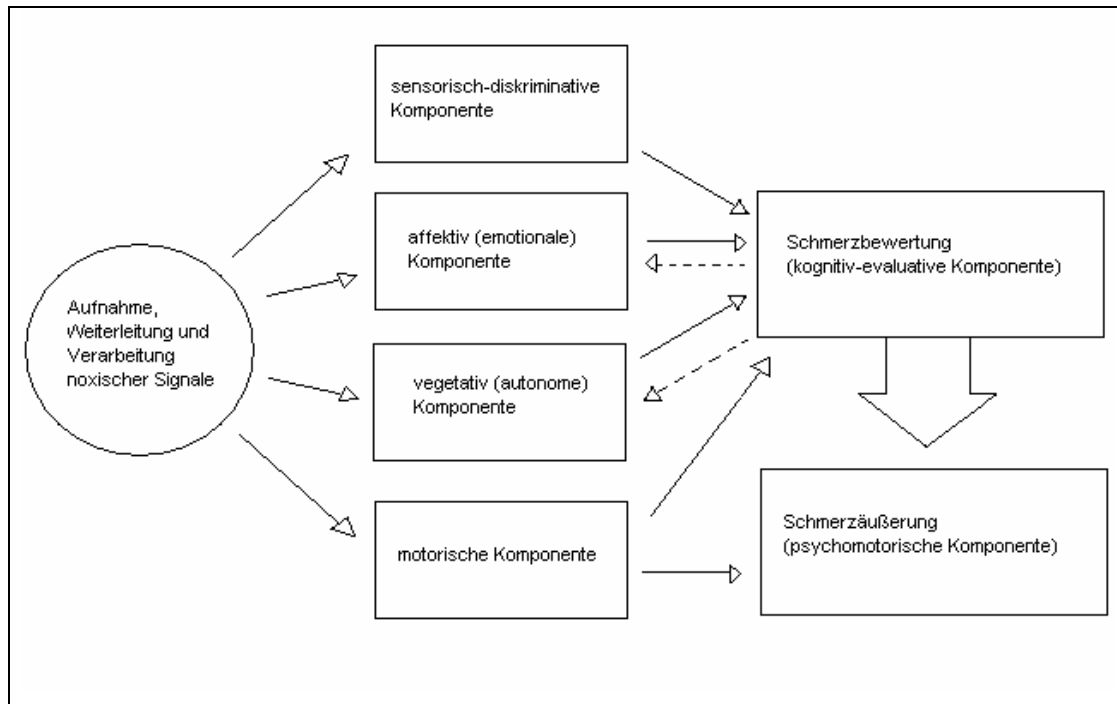


Abbildung 1: Schmerzkomponenten (modifiziert nach Schmidt, Thews: Physiologie des Menschen, 27. Auflage, Springer Berlin, Heidelberg, New York 1997)

Im Folgenden sollen diese Komponenten etwas näher erläutert werden.

Sensorisch-diskriminative Komponente

Sie dient der Reizidentifizierung, vermittelt also Information über die Lokalisation des noxischen Reizes, über die Intensität und über Beginn und Ende des Reizes.

Affektiv-emotionale Komponente

Je nach Art eines Sinnesreizes kann damit ein lust- oder unlustbetontes Gefühlserlebnis verbunden sein. Eine Ausnahme bildet der Schmerz; mit ihm ist praktisch immer ein unlustbetontes Erleben verbunden. Diese Komponente bedingt die Schmerzhaftigkeit eines Reizes.

Vegetativ-autonome Komponente

Das vegetative Nervensystem wird durch Schmerzreize aktiviert. Dabei führen sowohl exogene als auch endogene Reize bei viszerale Schmerzen

zu einer Zunahme des Sympathikotonus. In der Regel nimmt der Blutdruck zu, die Herzfrequenz steigt, die Pupillen erweitern sich, und die Atmung verändert sich. Es kann aber auch, insbesondere bei viszeral bedingten Schmerzen zu einem Blutdruckabfall verbunden mit Übelkeit und Schweißausbrüchen kommen.

Motorische und psychomotorische Komponente

Diese Komponente äußert sich zum einen als rein motorische Komponente in den Fluchtreflexen, denen eine bedeutende Schutzfunktion zugeschrieben werden kann. Außerdem können länger andauernde Schmerzen zu Muskelverspannungen führen, die im Sinne eines Circulus vitiosus wiederum selber zu einer vermehrten Schmerzempfindung durch lokale Entzündungsprozesse und Aktivierung von Nozizeptoren führen. Die psychomotorische Komponente besteht in Verhaltensäußerungen auf den Schmerzreiz, z.B. mimische Reaktionen, Wehklagen oder das Verlangen nach schmerzlindernden Medikamenten.

Kognitiv-evaluative Komponente

Hierunter versteht man eine bewusste Bewertung des Schmerzes. In diese Bewertung fließen die anderen Schmerzkomponenten sowie die Erinnerung früherer Schmerzerfahrungen mit ein. Das Schmerzgedächtnis trägt einen wesentlichen Teil zur aktuellen Schmerzbewertung bei.

Nach Handwerker (1999) werden unter dem evaluativen Aspekt auch Phänomene wie Aktivierung, Fokussierung der Aufmerksamkeit und die Bereitschaft, auf den Reiz mit einer Handlung zu reagieren zusammengefasst.

Es hat sich gezeigt, dass die unterschiedlichen Komponenten in verschiedenen Strukturen des ZNS vermittelt werden, worauf weiter unten noch eingegangen werden soll.

Im biologischen Sinn erfüllt Schmerz eine lebenswichtige Warn- und Signalfunktion, so dass auf eine drohende oder bereits eingetretene Gewebeschädigung reagiert werden kann, um deren Ausmaß so gering wie möglich zu halten.

1.1.2 Physiologie der Nozizeption

1.1.2.1 Nozizeptoren

Am Beginn der Nozizeption steht der potentiell schädigende Reiz, der von Nozizeptoren erkannt wird. Nozizeptoren sind freie Nervenendigungen, deren terminale Verzweigungen nur unvollständig von einer einschichtigen Hülle aus Schwann-Zellen ummantelt werden. So sind die Sensoren chemischen Signal- und Reizstoffen direkt ausgesetzt (exponierte Axone). Strukturelle Spezialisierungen wie Kapsel oder Hilfszellen fehlen bei Nozizeptoren (Mense, 2004).

Die Zellkörper der Nozizeptoren befinden sich in den Hinterwurzelganglien. Die meisten Nozizeptoren sind polymodal, das heißt, sie können durch verschiedene Reize (z.B. thermische, mechanische und chemische Reize) erregt werden. Die Erregungsschwelle liegt unter physiologischen Bedingungen relativ hoch. Es gibt auch so genannte „schlafende“ Nozizeptoren, die erst „aufwachen“, wenn das Gewebe z.B. durch eine Entzündung pathologisch verändert ist und Nozizeptoren sensibilisiert werden.

1.1.2.2 Fasertypen und Leitungsgeschwindigkeiten

Schmerzhafte Reize werden durch zwei Nervenfasertypen vermittelt.

Zum einen sind es dünne markhaltige A δ -Fasern mit einem Durchmesser von weniger als 3 μm und mittleren Leitungsgeschwindigkeiten von 15 m/s. Beim zweiten Typ handelt es sich um marklose, langsam leitende C-Fasern mit einem mittleren Durchmesser von 1 μm und einer mittleren Leitungsgeschwindigkeit von 1 m/s (Striebel, 2002).

Durch die unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten bedingt ist das so genannte Doppelschmerzphänomen: Nach einem Reiz (z.B. Stromstoß oder Nadelstich) spürt man sofort einen stechenden Schmerz, der über A δ -Fasern vermittelt wird (1. Schmerz). Nach einer kurzen Zeit folgt dann der 2. Schmerz, der über C-Fasern vermittelt wird und einen eher brennenden oder bohrenden Charakter besitzt (Handwerker, 1999).

Nach der Einteilung von Lloyd und Hunt bilden A δ -Fasern die Gruppe III und C-Fasern die Gruppe IV. Zahlenmäßig gibt es weitaus mehr Gruppe IV-Fasern als Gruppe III-Fasern.

Die nozizeptiven Afferenzen der Eingeweide sind überwiegend marklose C-Fasern und befinden sich z.B. in der Wand von Hohlorganen in der Nähe von Arteriolen oder in Gefäßwänden.

1.1.2.3 Nozizeptorsensibilisierung und neurogene Entzündung

Unter physiologischen Bedingungen sind Nozizeptoren nicht aktiv, das heißt, sie generieren keine Aktionspotentiale. Wenn sich im Gewebe eine Entzündung abspielt, werden die Nozizeptoren durch die freigesetzten Entzündungsmediatoren erregt und sensibilisiert. Die Erregungsschwelle sinkt, was sich in einer Hyperalgesie äußert, und die Aktionspotentialfrequenz nimmt zu. Dieser Mechanismus bewirkt eine zeitliche Bahnung zentraler Synapsen. Durch die Rekrutierung „schlafender“ Nozizeptoren geschieht eine räumliche Bahnung an zentralen Synapsen (Handwerker, 1999).

Substanzen, die zu einer Sensibilisierung und Erregung von Nozizeptoren führen, sind z.B. Bradykinin, Serotonin, Arachidonsäurederivate (Prostaglandine, Leukotriene), ein erniedrigter pH-Wert oder Zellbestandteile wie K⁺-Ionen und ATP. Diese endogenen Substanzen entfalten ihre Wirkung durch Bindung an spezifische Rezeptormoleküle in der Membran der Nozizeptoren (Mense, 2004).

Sensibilisierte C-Fasern können selber zur Entzündungsreaktion beitragen, indem sie aus ihren peripheren Endigungen Neuropeptide freisetzen, die in den Zellkörpern der Neuronen synthetisiert und in den Axonterminalen in Vesikeln gespeichert werden. Dabei handelt es sich vor allem um Substanz P (SP), Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) und Neurokinin A (NKA). Diese sogenannte neurogene Entzündung kann auch experimentell ausgelöst werden durch Reizung der Axonterminale mit Capsaicin oder Senföl.

Die Wirkungen von Substanz P, welche zusammen mit Neurokinin A zu den Tachykininen gerechnet wird, sind Plasmaextravasation über Rezeptoren an

Endothelzellen von Venolen und Schleimsekretion in den Bronchien. Weiterhin bewirkt Substanz P eine Mastzelldegranulation.

CGRP bewirkt keine Plasmaextravasation, ist aber einer der potentesten Vasodilatoren. Die Wirkung wird über eine NO-Freisetzung vermittelt und äußert sich in einem sichtbaren Umgebungserythem.

Die Sekretion der Neuropeptide führt selbst nicht zu einer Nozizeptorerregung (Handwerker, 1999).

1.1.2.4 Die spinale Schmerzweiterleitung

Die primären Neurone der Nozizeption gelangen über die Hinterwurzel ins Hinterhorn der grauen Substanz. Die Zellkörper der zweiten nozizeptiven Neurone liegen vornehmlich in den Laminae I, II und V nach Rexed. Nach Handwerker (1999) finden sich vor allem in Lamina I Neurone, die spezifisch auf nozizeptive Informationen reagieren. Sie werden als NS-Neurone (nozizeptiv-spezifisch) bezeichnet. In den tiefer gelegenen Schichten IV und V befinden sich hingegen Neurone, die durch unterschiedliche Reize, z.B. leichte Berührung oder Druck, aber auch durch noxische Reize erregt werden. Man nennt diese Gruppe auch WDR-Neurone (wide dynamic range). Die erregenden Synapsen zwischen primären und sekundären nozizeptiven Neuronen setzen als Überträgerstoffe die bereits erwähnten Neuropeptide SP, NKA und CGRP frei. Sie binden an spezifische Rezeptoren (NK₁- und NK₂- Rezeptoren). Die weitaus bedeutenderen Transmitter gehören allerdings zur Gruppe der erregenden Aminosäuren. Glutamat ist hier der wichtigste Vertreter. Es gibt verschiedene Membranrezeptoren für Glutamat, die wichtigsten sind der AMPA-Rezeptor, der NMDA-Rezeptor und der metabotrope Rezeptor.

Der NMDA-Rezeptor spielt eine Rolle beim so genannten Wind-up-Phänomen. Wind up lässt sich elektrophysiologisch auslösen durch repetitive Reizung von C-Fasern. Die postsynaptische Antwort in WDR-Neuronen ist dann sehr viel stärker als bei Reizung mit Einzelimpulsen. Wind up ist ein vorübergehendes Phänomen; die Antwortsteigerung klingt nach wenigen Minuten wieder ab (Handwerker, 1999).

Werden spinale Neurone, insbesondere WDR-Neurone, aufgrund einer Entzündung im Gewebe über einen längeren Zeitraum aktiviert, zeigen sie charakteristische Veränderungen in ihrem Antwortverhalten. Zum einen treten vermehrt spontane Aktionspotentiale auf. Die Reizantworten auf standardisierte mechanische und thermische Reize nehmen zu, und die rezeptiven Felder vergrößern sich (Handwerker, 1999). Diese zentralen Sensibilisierungsvorgänge spiegeln die funktionelle Plastizität der spinalen Verarbeitung wider.

Die afferenten Fasern der Schmerz- und Temperaturwahrnehmung bündeln sich nach Kreuzung auf die Gegenseite zum Tractus spinothalamicus. Diese Bahn ist der Hauptweg für die nozizeptiven Informationen zu den übergeordneten Zentren (Thalamus, Kortex). Der Trakt besteht aus einem lateralen Anteil, in dem die nozizeptiven Informationen übertragen werden und aus einem anterioren Anteil, der hauptsächlich grobe Druck- und Berührungsempfindungen vermittelt.

Es gibt neben dem Tractus spinothalamicus weitere Bahnsysteme im Rückenmark, die nozizeptive Informationen leiten. Genannt werden soll hier nur der Tractus spinoreticularis. Er verläuft ebenfalls gekreuzt im ventrolateralen Bereich der weißen Substanz. Sein Zielgebiet ist die Formatio reticularis der Medulla oblongata und des Pons. Es bestehen von dort aus Verbindungen zum medialen Thalamus. Laut Mense (2004) ist der Tractus spinoreticularis wahrscheinlich an der Vermittlung von vegetativ-autonomen und affektiv-emotionalen Schmerzkomponenten beteiligt.

1.1.2.5 Thalamus und Kortexareale

Der Thalamus ist eine wichtige Zwischenstation auf dem Weg zum Kortex, wo dann die Bewusstwerdung der Schmerzempfindung stattfindet. Im Gegensatz zu anderen Sinnesmodalitäten wie z.B. Sehen und Hören gibt es für die Wahrnehmung von Schmerz kein räumlich begrenztes spezialisiertes Zentrum auf der Kortexoberfläche. In die Schmerzwahrnehmung sind mehrere verschiedene Areale und Kerngebiete eingebunden, die in Funktionskreisen und Rückkopplungsschleifen eng miteinander verknüpft sind (Handwerker, 1999).

Die wesentlichen Kerngebiete des Thalamus, die in die Verarbeitung nozizeptiver Information eingebunden sind, liegen im lateralen und medialen Thalamus. Diese Aufteilung hat dazu geführt, ein mediales und ein laterales Schmerzsystem zu unterscheiden.

Zu nennen ist z.B. der Nucleus ventralis posterolateralis, der im lateralen Thalamus liegt. Von hier aus projizieren Fasern vornehmlich in die primären (SI) und sekundären (SII) somatosensorischen Kortexareale. Dieser laterale Weg ist wahrscheinlich für die Vermittlung der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente verantwortlich (Mense, 2004; Handwerker 1999).

Nach Schnitzler und Ploner (2000) spielt das sekundäre somatosensorische Areal wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei schmerzgebundenen Lernprozessen und Gedächtnisfunktionen (z.B. das Wiedererkennen von noxischen Reizen). Darauf weisen die Verbindungen zu limbischen Strukturen im Temporallappen hin.

Neurone aus medialen Kernkomplexen des Thalamus haben hingegen Verbindungen zu limbischen Strukturen (z.B. zu vorderen Anteilen des Gyrus cinguli und zur Inselrinde) und zu Vorderhirnregionen (Handwerker, 1999). Man nimmt an, dass der mediale Komplex daher in die Weiterleitung der affektiven Komponente einer Schmerzempfindung eingebunden ist. Das mediale System hat überdies noch weitere Aufgaben, z.B. die der Aufmerksamkeitsaktivierung und Bewertung der Schmerzreize (Handwerker, 1999).

1.1.2.6 Endogene Schmerzhemmung

Im nozizeptiven System gibt es verschiedene Arten der Schmerzhemmung. Man unterscheidet nach ihrem Ursprungsort die segmentale (spinale) von der supraspinalen (deszendierenden) Hemmung.

Bei der segmentalen Hemmung, die innerhalb des Hinterhorns organisiert ist, spielen schmerzhemmende Interneurone in der Substantia gelatinosa eine wichtige Rolle. Sie bilden die Transmitter GABA, Adenosin und endogene Opioide (Handwerker, 1999).

Nozizeptive Neurone können durch gereizte A β -Fasern (Mechanorezeptoren) in der Impulsweitergabe unterdrückt werden. Dieser

Zusammenhang wurde bereits im Jahr 1965 von R. Melzack und P.D. Wall in ihrer Gate-control-Hypothese vermutet. Diese Theorie ging davon aus, dass die mechanosensitiven Afferenzen bei ihrer Aktivierung schmerzhemmende Interneurone in der Substantia gelatinosa aktivieren, die wiederum A δ - und C-Fasern inhibieren, so dass keine Weiterleitung nozizeptiver Signale erfolgen kann. Werden hingegen überwiegend nozizeptive Neurone erregt, so inhibieren diese die Interneurone der Substantia gelatinosa, so dass die nozizeptiven Informationen weitergeleitet werden können. Diese anschauliche Hypothese erwies sich allerdings im Detail als nicht haltbar. Sie war aber ein wichtiger Schritt hin zu dem Verständnis, dass die Modulation von Schmerz bereits auf spinaler Ebene beginnt.

Die supraspinale Hemmung nimmt ihren Ausgang von Kerngebieten im Hirnstamm (periaquäduktales Grau, Nucleus raphe magnus, Locus coeruleus), deren Axone an den Interneuronen im Hinterhorn enden. Die Afferenzen dieser Kerne stammen einerseits direkt von den aufsteigenden spinalen Schmerzbahnen (z.B. Tractus spinoreticularis), andererseits stammen sie aus den Hirnarealen, die Funktionen in der Schmerzverarbeitung besitzen (Fields und Basbaum, 1999). Im periaquäduktalen Grau findet sich eine hohe Dichte an Opioidrezeptoren.

Die endogenen Opioide (β -Endorphin, Enkephaline, Dynorphin) sind essentieller Bestandteil der endogenen Schmerzhemmung. Die Verteilung dieser Botenstoffe ist unterschiedlich: In den schmerzhemmenden Interneuronen im Rückenmark finden sich Dynorphin und Enkephaline, in supraspinalen Neuronen vorwiegend β -Endorphin (Handwerker, 1999). Beteiligt sind außerdem serotoninerge und noradrenerge Botenstoffe.

1.1.2.7 Die Auswirkungen von Schmerzen auf das vegetative Nervensystem

Schmerzen führen im menschlichen Organismus zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Als Reaktion auf einen Schmerzreiz kommt es normalerweise zu einem Anstieg der Herzfrequenz. Diese Frequenzzunahme wird über β_1 -adrenerge Rezeptoren vermittelt. β_1 -Rezeptoren gehören zum sympathischen Schenkel des autonomen

Nervensystems und finden sich im Herzen sowohl an den Muskelzellen des Arbeitsmyokards als auch an den spezialisierten Myozyten des Reizleitungssystems. Die Neurotransmitter sind Noradrenalin und Adrenalin. Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt am Herzen zu Steigerungen von Frequenz (positiv chronotrop), Kontraktilität (positiv inotrop) und Erregungsleitungsgeschwindigkeit (positiv dromotrop).

Das nozizeptive System ist auf unterschiedlichen ZNS-Ebenen eng mit dem sympathischen Nervensystem verknüpft. Die Verschaltung von Schmerzafferenzen und sympathischen Efferenzen findet bereits auf der Rückenmarksebene statt, bevor die nozizeptiven Neurone in der vorderen Kommissur auf die Gegenseite kreuzen (Benarroch, 2001). Außerdem führen Verbindungen des Tractus spinothalamicus mit der Formatio reticularis des Hirnstamms zu einer Aktivierung des Kreislauf- und Atemzentrums. Verbindungen zum aufsteigenden retikulären aktivierenden System (ARAS) steigern Wachheitsgrad und Aufmerksamkeit. Auf der kortikalen Ebene spielen die Inselrinde und Teile des Gyrus cinguli eine Rolle bei der Initiierung einer Vielzahl von autonomen Reaktionen, wie z.B. Blutdruckänderungen, Herz- und Atemfrequenzänderungen, Mydriasis und Speichelfluss (Benarroch, 2001).

Die Stärke der autonomen Antwort auf Schmerzen, z.B. das Ausmaß des Herzfrequenzanstieges, ist nicht nur von der Intensität des Schmerzreizes selber abhängig, sondern hängt auch eng mit der affektiven Komponente des Schmerzes zusammen (Rainville et al., 2005).

1.2 Schmerzen im Alter

Viele Untersuchungen zur Epidemiologie von Schmerzen im Alter zeigen eine Zunahme der Prävalenz chronischer Schmerzen mit zunehmendem Alter bis etwa zum siebzigsten Lebensjahrzehnt (Helme und Gibson, 2001). Bestimmte Schmerzzustände (z.B. Arthroseschmerzen bei degenerativen Gelenkerkrankungen, postzosterische Neuralgien, Osteoporose- und

Krebsschmerzen) weisen eine stärkere Häufung mit zunehmendem Alter auf als andere (z.B. Migräne, Spannungskopfschmerzen) (Böhme, 2001).

Die Prävalenz akuter Schmerzen scheint mit dem Alter abzunehmen. Zum Beispiel fanden Sigurdsson et al. (1995) heraus, dass die Prävalenz von asymptomatischen Myokardinfarkten mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. Eine Studie zu akuten Schmerzzuständen, bei der die Patienten Schmerzen bei Duodenalulzera und Myokardinfarkt mithilfe einer verbalen Ratingskala bewerten mussten, zeigte, dass ältere Patienten die Schmerzen bei beiden Krankheitsbildern hochsignifikant milder beurteilten als jüngere Patienten (Scapa et al., 1992).

Mit dem Älterwerden gehen sowohl funktionelle, strukturelle als auch biochemische Veränderungen des Nervensystems einher. Ochoa et al. (1969) fanden heraus, dass die Dichte der unmyelinisierten Fasern des Nervus suralis ab einem Alter von 60 Jahren abnimmt. Auch die myelinisierten Fasern verringern sich mit zunehmendem Alter, wobei sowohl dicke als auch dünne Afferenzen betroffen sind (Jacobs und Love, 1985).

Eine Studie von Chakour et al. (1996) gibt Hinweise, dass mit zunehmendem Alter die A δ -vermittelte epikritische Schmerzwahrnehmung stärker als die C-Faser-vermittelte Schmerzwahrnehmung beeinträchtigt wird. In dieser Studie wurden die Hitze-Schmerzschwellen in einer jungen und in einer älteren Gruppe vor, während und nach einem Kompressionsblock des N. radialis untersucht. Durch den Kompressionsblock wurden die A δ -Fasern ausgeschaltet. Während der Blockade erfolgte die Schmerzweiterleitung also hauptsächlich durch C-Fasern. Die jüngeren Probanden zeigten während des Kompressionsblockes eine signifikant höhere Schmerzschwelle für die Hitzereize als vor und nach dem Block (Zunahme um 120%). Im Vergleich dazu blieb die Schmerzschwelle der älteren Probanden während der Blockade relativ stabil (Zunahme um 32%). Aus diesen Ergebnissen folgern Chakour et al., dass mit zunehmendem Alter eine stärkere Minderung der A δ -Fasern verglichen mit C-Fasern einhergehen könnte.

Immunhistochemische Studien haben Hinweise auf einen verminderten Gehalt an Substanz P und CGRP in Hinterhornganglienzellen von gealterten Ratten erbracht (Bergman et al., 1996).

Auch die Neurotransmittersysteme des Gehirns zeigen Veränderungen bezüglich der Synthese und des Stoffwechsels von Transmittern, z.B. eine Abnahme von β -Endorphin und GABA im lateralen Thalamus oder eine Konzentrationsminderung von Katecholaminen (Barili et al., 1998), Opioid- und Serotoninrezeptoren (Amenta et al., 1991) im limbischen System. In der Großhirnrinde zeigen sich altersabhängige Veränderungen im Sinne einer Reduktion der Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin, GABA und Acetylcholin (Robinson, 1975; De Kosky et al., 1985) sowie einer reduzierten Dichte von Serotonin- und Glutamat-Rezeptoren (Wong et al., 1984).

Wie bereits erwähnt, ist die Bestimmung der Schmerzschwelle ein häufig verwendeter Parameter der experimentellen Schmerzmessung. Die Frage, wie sich die Schmerzschwelle mit fortschreitendem Alter verändert, lässt sich nicht einheitlich beantworten. Die bisherigen Untersuchungen haben gezeigt, dass es von der Art des experimentellen Schmerzreizes, von der Dauer des Schmerzreizes und von der Lokalisation des Stimulus abhängt, ob und wie sich die Schmerzschwelle verändert.

Der Großteil der Studien, die thermische Reize anwendeten, hat als Ergebnis erbracht, dass die Schmerzschwelle für Hitzereize mit zunehmendem Alter ansteigt. Chakour et al. (1996) untersuchten die Schmerzschwelle für Hitzereize mit einem CO₂-Laser an 30 Probanden. Die Schmerzschwelle lag in der Gruppe der älteren Teilnehmer signifikant höher als in der Gruppe der jungen Teilnehmer. Eine Studie von Lautenbacher und Strian (1991), in der die Hitzereize mit einer Kontaktthermode ausgelöst wurden, ergab ebenfalls höhere Schmerzschwellen für Hitze in der Gruppe der älteren Probanden.

Die Untersuchungen zu mechanischen Stimuli sind mehrdeutig:

In einer Studie von Lasch et al. (1997) ergab sich eine Zunahme der Schmerzschwelle für mechanisch ausgelöste viszerale Schmerzen mit steigendem Alter (n=27). Sie verwendeten die intraösophageale Ballondistension zur Schmerzauslösung. Jensen et al. (1992) kamen ebenfalls zu dem Ergebnis einer gesteigerten Schmerzschwelle mit zunehmendem Alter. Sie untersuchten 740 Probanden mit einem Druckalgometer. Eine Studie von Pickering et al. (2002) (n=42) ergab keine Altersveränderung der mit einem Druckalgometer bestimmten

Schmerzschwelle in der Gruppe der untersuchten Frauen und eine mit dem Alter erniedrigte Schmerzschwelle in der Gruppe der männlichen Probanden. Edwards und Fillingim (2001) (n=68) verwendeten Von-Frey-Haare und konnten ebenfalls keine Altersunterschiede in der Schmerzschwelle für mechanische Reize feststellen.

Die uneinheitlichen Ergebnisse könnten zum Beispiel auf unterschiedlichen Stimulationsorten oder unterschiedlichen Methoden zur Auslösung mechanischer Schmerzen beruhen.

Die Schmerzschwelle für elektrische Stimuli scheint konstant zu bleiben (z.B. Mumford, 1968; Lucantoni et al., 1997) (nähere Erläuterungen siehe Kapitel „Diskussion“).

Die Dauer des noxischen Reizes nimmt wahrscheinlich ebenfalls Einfluss auf Altersunterschiede. Studien, die kurz dauernde thermische Reize angewendet haben (Chakour et al., 1996: Stimulusdauer von ca. 30 ms), zeigen deutlichere Altersveränderungen als Studien mit längeren Reizen (Kenshalo, 1986; Yarnitzky et al., 1995: Stimulusdauer von ca. 17s). Helme et al. (2004) konnten dies ebenfalls bestätigen. In ihrer Studie ergaben sich signifikante Altersunterschiede in den Schmerzschwellen für thermische und elektrische Reize bei kurzer Stimulusdauer. Bei verlängerter Stimulusdauer glichen sich sowohl thermische als auch elektrische Schmerzschwellen der beiden Altersgruppen an.

Des Weiteren scheinen Alterseffekte ausgeprägter zu sein, wenn die noxischen Reize weiter distal am Körper gegeben werden. Vergleiche von Schmerzschwellen am Fuß und an der Hand ergaben stärkere Altersveränderungen am Fuß (Meliala et al., 1999; Lautenbacher und Strian, 1991).

Vergleicht man die Schwelle, die noch tolerable von nicht mehr tolerablen Reizen trennt, so zeigt sich generell eine tendenzielle Abnahme dieser Toleranzschwelle mit dem Alter. Es bestehen jedoch Unterschiede je nach Stimulationsmethode. Bei mechanischen Reizen findet man eine Abnahme der Toleranzschwelle (Woodrow et al., 1972). Studien, die Hitzereize verwendet haben, fanden keine altersbezogenen Veränderungen. Die Ergebnisse bei elektrischer Stimulation sind heterogen, entweder fand man

keine Gruppenunterschiede (Neri und Agazzani, 1984) oder eine Abnahme der Toleranzschwelle (Collins und Stone, 1966). Eine Zunahme der Toleranzschwelle bei gesunden älteren Probanden wurde bisher in keiner Studie herausgefunden.

Bezüglich der Effizienz endogener Schmerzhemmsysteme haben die meisten Studien laut Gibson und Farrell (2004) eine mit zunehmendem Lebensalter einhergehende Abnahme sowohl bei opioid- wie auch bei nichtopioidvermittelten Hemmsystemen ergeben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich die Schmerzschwelle bei Verwendung von thermischen Stimuli mit zunehmendem Alter erhöht, bei elektrischen Reizen scheint sie konstant zu bleiben und mechanische Reizung erbringt keine einheitlichen Ergebnisse. Je kürzer die Reizdauer ist und je distaler die Reizung erfolgt, desto deutlicher sind Alterseffekte. Die Toleranzschwelle ist bei älteren Menschen eher niedriger als bei jüngeren Menschen. Die körpereigene Schmerzhemmung scheint bei älteren Menschen herabgesetzt zu sein.

1.3 Altersveränderungen des autonomen Nervensystems

Das autonome Nervensystem (ANS) ist, ebenso wie viele andere Körperfunktionen vom Prozess des Älterwerdens betroffen.

Die Grundaktivität des sympathischen Nervensystems nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Auch der sympathische Tonus am Herzen steigt an. Studien haben ergeben, dass der Plasmaspiegel von Noradrenalin (NA) mit dem Älterwerden ansteigt, während der Adrenalin-Plasmaspiegel dies nicht tut (Esler et al, 2002; Pfeifer et al, 1983). Der Anstieg von NA beruht wahrscheinlich auf einer erhöhten NA-Ausschüttung einerseits und auf einem verminderten NA-Abbau (reduzierter Reuptake) andererseits (Esler et al., 1995a). Trotz des erhöhten NA-Spiegels und des dadurch gesteigerten sympathischen Tonus ist die Fähigkeit des Herzmuskels, auf Stress (z.B.

Hypotension durch Orthostase) mit einer Frequenzzunahme zu reagieren, eingeschränkt. Da die Anzahl der β_1 -Rezeptoren am Herzen bei älteren Menschen wahrscheinlich nicht verändert ist (Brodde et al., 1995), liegt die Ursache möglicherweise in einer altersabhängig eingeschränkten Funktion der β_1 -Adrenozeptoren des Herzens. Mögliche Mechanismen könnten zum Beispiel eine verminderte Ansprechbarkeit der Rezeptoren auf Agonisten sein (White et al., 1994), oder altersbedingte Veränderungen auf der Postrezeptorebene, z.B. eine Behinderung der G-Protein-vermittelten Signaltransduktionskette (White et al., 1994; Brodde et al., 1995).

Eine Messgröße zur Beurteilung der neurovegetativen Funktion ist die sympathische Hautantwort oder Sympathetic Skin Response (SSR). Die SSR ist eine Reaktion des sympathisch-sudomotorischen Systems auf verschiedene emotionale oder sensorische Reize wie z.B. elektrische Reize oder akustische Signale. Die Grundlage der SSR bildet die Stimulation von Schweißdrüsen, was wiederum zu einer vorübergehenden Verminderung des Hautwiderstandes und einer Potentialänderung auf der Hautoberfläche führt. Diese Potentialschwankungen können aufgezeichnet werden und durch Messung von Latenz und Amplitude ausgewertet werden. Es gibt Untersuchungen, die herausgefunden haben, dass die Amplitude der SSR bei älteren Menschen abnimmt (Drory und Korczyn, 1993) und dass die SSR bei älteren Probanden seltener auftritt als bei jüngeren Probanden (Watanabe et al., 2003).

Als Gegenspieler des sympathischen Teils gilt der parasympathische Teil des ANS. Die parasympathische Kontrolle des Herzens scheint bei älteren Menschen eingeschränkt zu sein. Ein gut untersuchter Parameter, mit dessen Hilfe man Rückschlüsse auf die sympathischen und parasympathischen Einflüsse auf das Herz ziehen kann, ist die Herzratenvariabilität (HRV). Unter der HRV versteht man physiologische Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag. Sie gilt als ein Messparameter der neurovegetativen Aktivität. Bei der Frequenzanalyse der HRV kann man zwischen verschiedenen Frequenzbereichen unterscheiden. Die beiden wichtigsten Frequenzanteile werden High-Frequency (HF)- und Low-Frequency (LF)- Bereiche genannt. Der Parameter HF spiegelt parasympathische Einflüsse auf die HRV wider, während LF sowohl

parasympathische als auch sympathische Einflüsse widerspiegeln soll (Ziegler et al., 1992). Diese Messgrößen sind bei älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren Menschen erniedrigt (Agelink et al., 2001). Dies könnte einen eingeschränkten Einfluss des autonomen Nervensystems auf das Herz bei älteren Menschen widerspiegeln.

Altersveränderungen zeigen sich auch in der autonom gesteuerten Regulation des Blutdrucks. Barorezeptoren, freie Nervenendigungen in der Gefäßwand des Karotissinus und des Aortenbogens, werden durch Dehnung der Gefäßwand aktiviert. Sie üben einen ständigen hemmenden Einfluss auf sympathische Kerngebiete im Hirnstamm aus. Eine Abnahme des arteriellen Mitteldrucks bewirkt eine verminderte Impulsrate der Barorezeptoren, so dass der Sympathikotonus zunimmt, was wiederum zu einer Zunahme von Herzfrequenz, kardialen Schlagvolumen und peripherem Widerstand führt (Gaehtgens, 1996). Dieser Regelkreis für die kurzfristige Regulation des arteriellen Mitteldrucks scheint bei älteren Menschen gestört zu sein (Duke et al., 1976; Shimada et al., 1985). Eine mögliche Ursache liegt in der abnehmenden Dehnungsfähigkeit der Gefäßwände durch arteriosklerotische Umbauvorgänge. Dadurch sinkt die Sensibilität der Barorezeptoren (Low, 1997), und auf Änderungen des Blutdrucks, z.B. nach einem Lagewechsel vom Liegen zum Stehen, kann eine adäquate Kreislaufreaktion ausbleiben. Weiterhin könnte eine altersabhängige Degeneration von afferenten und efferenten Neuronen des Regelkreises zu einem gestörten Baroreflex beitragen (Low, 1997).

1.4 Schmerzmessung

Bei der Messung von Schmerzen kann man zwischen der experimentellen und der klinischen Schmerzmessung unterscheiden. Verschiedene objektive und subjektive Schmerzmessmethoden haben sich etabliert, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

1.4.1 Experimentelle Schmerzmessung

Die experimentelle Schmerzmessung findet in der Schmerzforschung Anwendung. Die verwendeten Schmerzreize sollten messbar und gut kontrollierbar sein, unter identischen Bedingungen reproduzierbare Messungen ermöglichen und möglichst keine Gewebeschädigung verursachen. Trotzdem sollten sie zweifelsfrei als nozizeptive Reize erkennbar sein. Angewendet werden thermische, elektrische, mechanische und chemische Reize.

Thermische Reize können sowohl Hitze- als auch Kältereize sein. Hitze kann durch Kontakt-Thermoden oder Laserreize erzeugt werden. Schnelles Erhitzen und Wiederabkühlen der Haut sind hierbei von Vorteil. Außerdem wird nur eine begrenzte Anzahl von primären Afferenzen erregt.

Anders ist dies bei elektrischen Reizen. Durch elektrische Reize werden praktisch alle Afferenzen erregt, also nicht nur die nozizeptiven, sondern zum Beispiel auch Aß-Mechanoafferenzen.

Mechanische Reize gelten im Gegensatz zu elektrischen Reizen als eine sehr natürliche Reizform. Es gibt verschiedene Verfahren zur Auslösung von Druckschmerz, z.B. Druckalgometer oder Von-Frey-Haare.

Die chemische Stimulation ist zur Messung von Schmerzen wenig geeignet, da chemische Reize schlecht standardisierbar und kontrollierbar sind. Schmerzauslösende Chemikalien sind z.B. Capsaicin, Senföl oder hypertone Kochsalzlösung.

Als Messparameter werden in der Schmerzforschung häufig die Schmerzschwelle, also die minimale Reizstärke, die noch nicht schmerzhaft

von schmerzhaften Reizen trennt, und die Toleranzschwelle, welche noch tolerable von nicht mehr tolerablen Reizen trennt, eingesetzt. Zur Erfassung der Schmerzschwelle stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Als Beispiele seien die Staircase-Methode, bei der die Schmerzschwelle anhand auf- und absteigender Reizintensitäten bestimmt wird, die Herstellungsmethode, bei der der Proband die Reizstärke selbst einstellen kann und die Methode der konstanten Reize genannt, bei der dem Probanden unterschiedlich starke Reize in zufälliger Reihenfolge dargeboten werden, und die Schmerzschwelle bei der Reizstärke liegt, die von dem Probanden in 50% der Fälle als schmerzhaft empfunden wurde.

1.4.2 Klinische Schmerzmessung

Einschätzskalen

Bei den verschiedenen Skalen handelt es sich um subjektive Messinstrumente. Einschätzskalen lassen sich unterteilen in verbale und numerische Kategorienskalen und in direkte Skalierungen.

Bei der verbalen Ratingskala (VRS) kann die betreffende Person zwischen Angaben wie z.B. „Kein Schmerz“, „Leichter Schmerz“, „Mäßiger Schmerz“, „Starker Schmerz“, „Sehr starker Schmerz“ wählen. Die Methode ist gut verständlich und leicht handhabbar.

Ein weit verbreitetes Instrument ist die visuelle Analogskala (VAS). Die Schmerzstärke wird hier durch die eingestellte Länge einer Skala angegeben, die horizontal oder vertikal verlaufen kann und eine Länge von 10 cm hat (Joyce et al., 1975). Die verbalen Eckpunkte sind „Kein Schmerz“ und „Stärkster vorstellbarer Schmerz“. Dementsprechend kann man die Schmerzstärke auch in Zahlen angeben (numerische Analogskala, NAS) mit den Eckpunkten 0 (keine Schmerzen) und 10 (unerträgliche Schmerzen). Die visuelle und numerische Analogskala sind gut geeignet, um den Schmerzverlauf eines Patienten zu beurteilen. Auch in der Messung von experimentell induzierten Schmerzen finden die Einschätzskalen Anwendung.

Mehrdimensionale Schmerzmessmethoden

Hier soll die Mehrdimensionalität der Schmerzwahrnehmung berücksichtigt werden. Verbreitet ist die Unterscheidung von Schmerzintensität (wie stark ist der Schmerz?) und Schmerzaversivität (wie unangenehm ist der Schmerz?).

Der bekannte McGill-Schmerzfragebogen berücksichtigt die Dimensionen Sensorik, Affekt, Evaluation und „verschiedene Schmerz Aspekte“ (Melzack, 1975).

Physiologische Messgrößen

Die physiologischen Messgrößen bieten die Möglichkeit der objektiven Bestimmung von schmerzassoziierten Reaktionen. Hierunter fallen unspezifische vegetative Parameter wie Blutdruck, Herzfrequenz und Hautleitfähigkeit, die bei vielen psychophysiologischen Aktivierungen eine Rolle spielen.

Die Reaktionen des autonomen Nervensystems auf Schmerzen werden als eine eigenständige Komponente der multidimensionalen Wahrnehmung von Schmerz angesehen. Die Herzfrequenz als autonom regulierte und leicht messbare Größe ist ein geeigneter Parameter, um die autonome Schmerzkomponente zu untersuchen (Möltner et al., 1990).

Die Messung evozierter Hirnpotentiale stellt eine Methode zur Untersuchung der elektrischen Aktivität des Gehirns bei Gabe von Schmerzreizen dar. Die Amplituden der Spannungsschwankungen sollen gut mit der Schmerzwahrnehmung korrelieren (Lautenbacher, 1999).

Außerdem steht eine Reihe von aufwendigen bildgebenden Verfahren zur Verfügung, wie etwa die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT), und die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT). Mit diesen Verfahren ist es möglich, die neuronale Stoffwechselaktivität in bestimmten Hirnarealen bildlich darzustellen. Die beiden erstgenannten Methoden sind nuklearmedizinische Verfahren, bei denen ein radioaktiv markiertes Stoffwechselsubstrat injiziert wird, dessen Anreicherung im Gewebe anschließend mit einer Gammakamera in CT-Technik festgehalten werden

kann. Bei der fMRT wird die lokal vermehrte Durchblutung aktivierter Hirnareale mit speziellen Aufnahmetechniken zur Darstellung gebracht.

1.4.3 Nozizeptiver Flexorreflex

Der nozizeptive Flexorreflex (NFR), auch nozifensiver Flexorreflex oder RIII-Reflex genannt, ist ein polysynaptischer Schutzreflex, der an den Extremitäten ausgelöst werden kann. Am Bein kann man den Reflex auslösen, indem man den Nervus suralis oder die Haut über dem rezeptiven Feld des Nervs elektrisch reizt. Die Reflexantwort besteht in einer Kontraktion des ipsilateralen M. biceps femoris, die eine Kniebeugung bewirkt.

Elektrophysiologisch stellt sich der NFR in zwei Komponenten dar. Der erste Anteil ist der RII-Reflex, der nach einer Latenz von 40-70 ms auftritt. Dies ist ein taktiler Reflex, der über Mechanoafferenzen (Klasse II nach Lloyd und Hunt) vermittelt wird. Der zweite, nozizeptive Anteil ist der RIII-Reflex, der nach einer Latenz von 80-150 ms auftritt. In Abbildung 2 ist eine beispielhafte Reflexableitung dargestellt.

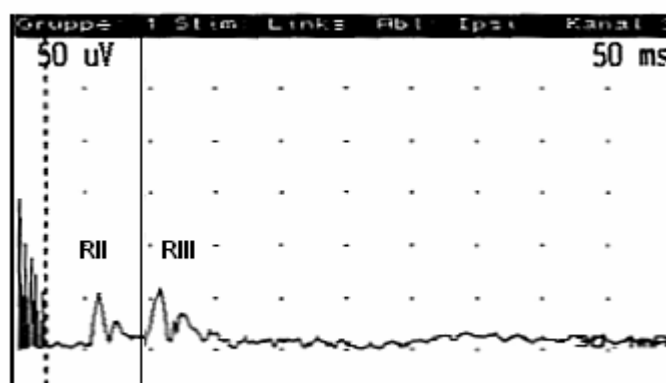


Abbildung 2: Darstellung der RII- und RIII-Reflexkomponenten

Voraussetzung für die Auslösung des RIII-Reflexes ist die Erregung von dünnen markhaltigen A δ -Fasern (Klasse III nach Lloyd und Hunt) (Wiesenfeld-Hallin et al., 1984). Auf Rückenmarksebene erfolgt eine

Umschaltung auf exzitatorische Interneurone, die wiederum zu einer Aktivierung von ipsilateralen Motoneuronen führen, so dass die Muskeln mit Beugefunktion aktiviert werden. Kontralaterale Strecker werden ebenfalls aktiviert.

Es hat sich gezeigt, dass die Schwelle des RIII-Reflexes bei gesunden Probanden mit der subjektiven Schmerzschwelle korreliert (Willer, 1977; Willer et al., 1984, 1985). Aufgrund dieser Beobachtung hat sich der NFR zu einem nützlichen Werkzeug in der Schmerzforschung entwickelt. Allerdings gibt es einige Studien, deren Ergebnisse die Übereinstimmung von Schmerz- und Reflexschwelle in Frage stellen (Page und France, 1997; Campbell et al., 1991; Terkelsen et al., 2001, 2004).

Eine Dissoziation von Schmerz- und Reflexschwelle findet sich bei verschiedenen chronischen Schmerzsyndromen (Boureau et al., 1991) sowie nach anterolateraler Kordotomie (García-Larrea et al., 1993).

Es gibt eine Vielzahl von Variablen, die Einfluss auf die Reflexschwelle haben. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass weibliche Personen eine niedrigere Reflexschwelle als männliche haben (z.B. Page und France, 1997; France und Suchowiecki, 1999). Die Reflexschwelle weist eine zirkadiane Rhythmik auf, am niedrigsten ist sie früh morgens und am höchsten um Mitternacht (Sandrini et al., 1986). Weiterhin haben Willer et al. (1979) herausgefunden, dass sowohl Reflexamplitude und -schwelle als auch die Schmerzempfindung und -schwelle während eines Aufmerksamkeits-Tests (die Probanden bekamen die Aufgabe gestellt, von 200 fortlaufend 3 abzuziehen) erhöht sind im Vergleich zu Kontrollmessungen. In der gleichen Studie wurde außerdem die Auswirkung von Stress in Form von Erwartung eines starken Schmerzreizes (Reizung des N. suralis mit 70 mA) auf Schmerz- und Reflexschwelle untersucht. Hierbei zeigte sich eine parallele Abnahme beider Schwellen. Als ein mögliches Erklärungsmodell schlägt Willer supraspinale Einflüsse auf die Reflexaktivität vor. Durch das Rechnen wird im Sinne einer vom Schmerzreiz weg gerichteten Aufmerksamkeitssteigerung die Formatio reticularis aktiviert, was zu einer deszendierenden Inhibition des Reflexes und der Schmerzempfindung führen könnte. Bei Erwartung des starken Schmerzreizes könnte die Aktivierung

limbischer Strukturen zu einer erleichterten Reflexauslösung und zu erhöhter Schmerzempfindlichkeit führen.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen fanden France et al. (2002) keine signifikante Erhöhung der Reflexschwelle, während die Studienteilnehmer computerkontrollierte Rechenaufgaben lösten. Ein möglicher Grund für dieses Ergebnis könnte laut France et al. sein, dass die Rechenaufgaben bei den Teilnehmern einen Leistungsdruck und damit verbundene Ängstlichkeit hervorgerufen haben könnten, was einer Erhöhung der Reflexschwelle entgegengewirkt haben könnte.

Terkelsen et al. (2004) fanden heraus, dass die Ablenkung von der schmerzhaften Suralisstimulation durch mentalen Stress in Form auditorisch dargebotener Rechenaufgaben zwar zu einer Herabsetzung von Schmerzintensität und -aversivität führte, aber keine Veränderung der NFR-Antwort bewirkte. Die gerichtete Aufmerksamkeit auf den Schmerzreiz hatte keinen Effekt auf Schmerzwahrnehmung oder Reflexantworten.

1.5 Ziel der Untersuchung

Epidemiologische Untersuchungen haben ergeben, dass die Prävalenz chronischer Schmerzen mit zunehmendem Alter ansteigt (Helme und Gibson, 2001).

Wir haben uns die Frage gestellt, ob „gesundes“ Altern an sich einen Risikofaktor für das Auftreten von Schmerzen darstellt. Konkret verstehen wir unter „gesundem“ Altern den Alterungsprozess in Abwesenheit von chronischen Schmerzen (z.B. schmerzhafte degenerative Gelenkerkrankungen), Polyneuropathien (z.B. im Rahmen eines Diabetes mellitus) und anderen Schmerzsyndromen. Jegliche dieser Erkrankungen galten deswegen als Ausschlusskriterien von der Teilnahme an der Untersuchung.

Als objektives „Messinstrument“ für die spinale Ebene der Nozizeption diene der nozizeptive Flexorreflex. Die subjektive Schmerzbewertung durch die Probanden sollte die supraspinale Schmerzwahrnehmung repräsentieren.

Um die autonom-vegetative Komponente der Schmerzwahrnehmung zu berücksichtigen, erfolgte die Aufzeichnung der Herzfrequenz mittels EKG. Außerdem führten wir eine Untersuchung zu der Fragestellung durch, welchen Einfluss Aufmerksamkeit und Ablenkung der Probanden auf die Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes haben, um zu prüfen, ob diese Faktoren als mögliche Störgrößen bei der Reflexschwellenbestimmung berücksichtigt werden müssen.

2 Methoden

2.1 Probanden

In die Studie wurden 40 gesunde jüngere Probanden (20 männliche, 20 weibliche) und 40 gesunde ältere Probanden (fünf männliche und 35 weibliche) aufgenommen. Der jüngste Teilnehmer der jungen Gruppe war 20, der älteste 38 Jahre alt. Der jüngste Teilnehmer aus der Gruppe der alten Probanden war 68, der älteste 85 Jahre alt. Tabelle 1 fasst die deskriptive Statistik zusammen.

Altersgruppe	n	Mittelwert	SD
Jung (20-40 Jahre)	40	24,1	3,2
Alt (ab 65 Jahren)	40	74,9	4,9

Tabelle 1: Altersverteilung der Probanden

Die Rekrutierung erfolgte durch Aushänge in den medizinischen und psychologischen Instituten der Marburger Universität und bei Vorträgen im Rahmen der Marburger Seniorenuniversität und der Volkshochschule.

Zu den Ausschlusskriterien gehörten Erkrankungen, die die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sowie die Schmerzbewertung beeinträchtigen, wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und neurologisch-psychiatrische Erkrankungen. Die Teilnehmer wurden bei der Terminvereinbarung darauf hingewiesen, 24 Stunden vor der Untersuchung keine Analgetika oder Psychopharmaka einzunehmen.

Alle Probanden wurden schriftlich und mündlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass die Messungen sofort abgebrochen würden, wenn die Schmerzreize zu unangenehm sein sollten. Die Teilnahme wurde vergütet. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg überprüft.

2.2 Neurologische Untersuchung

Um manifeste neurologische Erkrankungen auszuschließen, wurde zu Beginn bei jedem Probanden eine neurologische Untersuchung durchgeführt mit Überprüfung der groben Muskelkraft, Auslösung des Bizeps- und Achillessehnenreflexes sowie Prüfung von Oberflächensensibilität an den Beinen durch Bestreichen mit den Fingern. Die Tiefensensibilität an beiden Innenknöcheln wurde mit einer Stimmgabel geprüft.

2.3 Elektrophysiologische Ableitungen

Alle elektrophysiologischen Untersuchungen wurden mit einem Gerät der Firma VIASYS Healthcare, Viking IV D (5225 Verona Rd., Madison, WI 53711, USA) durchgeführt. Das EKG wurde mit einem Gerät von Swiss Medizintechnik (Suempathy 1000) aufgezeichnet. Um den Reflex und das EKG synchronisiert abzuleiten, wurden beide Geräte über ein elektronisches Interface miteinander verbunden (Zentrales Entwicklungslabor für Elektronik der Philipps-Universität Marburg). Die Auslösung des elektrischen Reizes zur Reflexauslösung erfolgte nicht direkt am EMG-Gerät, sondern per Mouse-Klick am EKG-Gerät. Jeder gegebene Reiz wurde unter der Spur des EKG auf einer eigenen Triggerspur aufgezeichnet. So wurde gleichzeitig der Beginn der Aufzeichnung der Herzfrequenz markiert.

2.4 Suralis-Neurographie

Um eine sensible Neuropathie auszuschließen und um den Nerven für die folgende Reflexschwellenbestimmung zu lokalisieren, wurde eine Neurographie des linken N. suralis durchgeführt. Der Proband befand sich dabei in Bauchlage auf einer Untersuchungsfläche. Die Ableitelektroden wurden hinter dem Außenknöchel angebracht. Die Erdung wurde im Bereich des distalen Unterschenkels befestigt. Die Reizelektrode wurde in Richtung des Ableitblockes im mittleren unteren Drittel auf der Unterschenkelrückseite angelegt. Die Kathode zeigte nach unten.

Unter langsamer Erhöhung der Stimulusintensität bis auf 5-7 mA wurde die Reizelektrode so lange verschoben, bis der Proband ein Ausstrahlen der Impulse in den lateralen Fußrand angeben konnte und die Kurve des Nervenpotentials auf dem Monitor erschien. Daraufhin erhöhten wir die Stromstärke um etwa 10 mA und mittelten 20 Reize.

Um an der Studie teilnehmen zu können, waren eine Leitgeschwindigkeit von wenigstens 40 m/s und eine Amplitude des sensiblen Nervenantwortpotentials von mindestens 5 μ V notwendig.

Die Position der Reizelektrode auf der Haut wurde für die spätere Reflexschwellenbestimmung markiert.

In Abbildung 3 ist eine beispielhafte Suralisneurographie dargestellt.

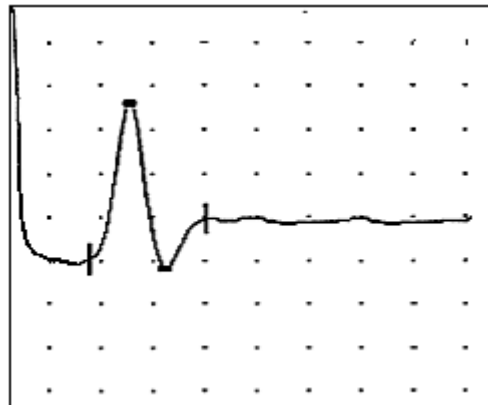


Abbildung 3: Suralis-Neurographie. Der Abstand zweier Punkte beträgt 10µV auf der y-Achse und 1 ms auf der x-Achse. Die Markierungen kennzeichnen die Latenzen (erster vertikaler Marker = Latenz 1, zweiter vertikaler Marker = Latenz 2) sowie die Amplitude zur Berechnung der Nervenleitgeschwindigkeit

2.5 Ableitung des nozizeptiven Flexorreflexes und Reflexschwellenbestimmung

Die Probanden saßen in einem EEG-Stuhl in bequemer und entspannter Körperhaltung. Die Knie lagen in leichter Beugstellung (ca. 60° von der Horizontalen entfernt).

Der Raum, in dem die Schwellenbestimmung stattfand, war mittelhell beleuchtet, die Atmosphäre war ruhig, und die Raumtemperatur betrug ungefähr $23,0 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$. Die Untersuchung wurde am späten Nachmittag durchgeführt, der Untersuchungsbeginn lag zwischen 15.00 und 16.30 Uhr.

Die Elektrode zur Auslösung des Reflexes (bipolare Filzelektrode, bestehend aus zwei 8 mm Filzkissen in einem Halter aus Edelstahl, Abstand zwischen Kathode und Anode 2,3 cm) wurde mit einem Gummiband an der zuvor markierten Stelle am linken Unterschenkel befestigt. Die Kathode zeigte nach oben. Zur Ableitung des Reflexes wurden EMG-Druckknopf-Elektroden mit aufklebbaren Oberflächenelektroden (Durchmesser 2 cm) verwendet. Die differente Ableitelektrode wurde über dem Caput breve des ipsilateralen M. biceps femoris befestigt und die indifferente Elektrode über der Sehne

desselben Muskels über dem Caput fibulae angebracht. Die Erdung wurde zwischen Reiz- und Ableitelektroden unterhalb des Kniegelenks befestigt (s. Abb. 4). Vorher wurde die Haut mit einem üblichen Desinfektionsspray entfettet, um den elektrischen Hautwiderstand zu verringern.

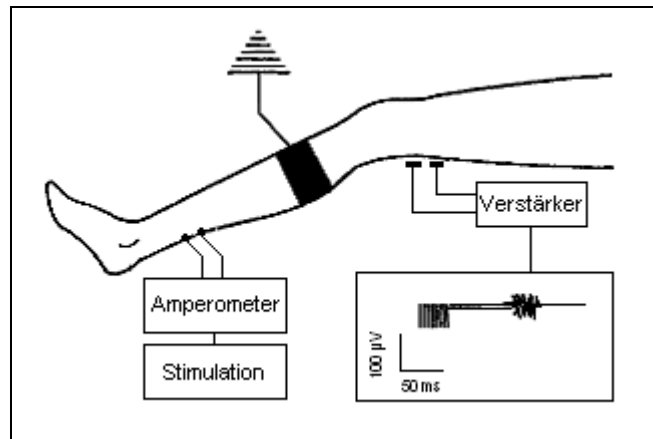


Abbildung 4: Versuchsaufbau der Reflexschwellenbestimmung (mod. n. Willer 1977)

Der Stimulus bestand aus einer Abfolge von fünf Rechteckimpulsen mit einer Dauer von jeweils 1 ms und einer Frequenz von 250 Hz. Die gesamte Reizdauer betrug 20 ms. Zwischen den aufeinander folgenden Stimuli hielten wir ein Zeitintervall von mindestens 10 Sekunden ein, um eine Habituation zu vermeiden.

Die Schwellenbestimmung erfolgte anhand der Staircase-Methode nach Levitt (1971) (s. Abb. 5).

Wir erhöhten anfangs die Stimulusintensität ausgehend von einer Startstromstärke von 3mA in 3mA-Schritten bis die RIII-Komponente des Reflexes erstmalig erschien.

Anschließend erfolgte eine Minderung der Reizintensität in Schritten von 2 mA, bis der Reflex nicht mehr ausgelöst wurde. Die Stimuli wurden dann in 1mA-Schritten wieder erhöht bis zur Reflexauslösung, um schließlich noch einmal um je 1 mA erniedrigt zu werden. Diese letzte Abfolge in 1mA-Schritten wurde insgesamt zweimal durchgeführt.

Die Reflexschwelle ergab sich aus der Mittelung der drei höchsten Werte der ansteigenden Sequenzen (die Stromstärken, die den Reflex auslösten) und der drei niedrigsten Werte der absteigenden Sequenzen (die Stromstärken, die den Reflex nicht mehr auslösten).

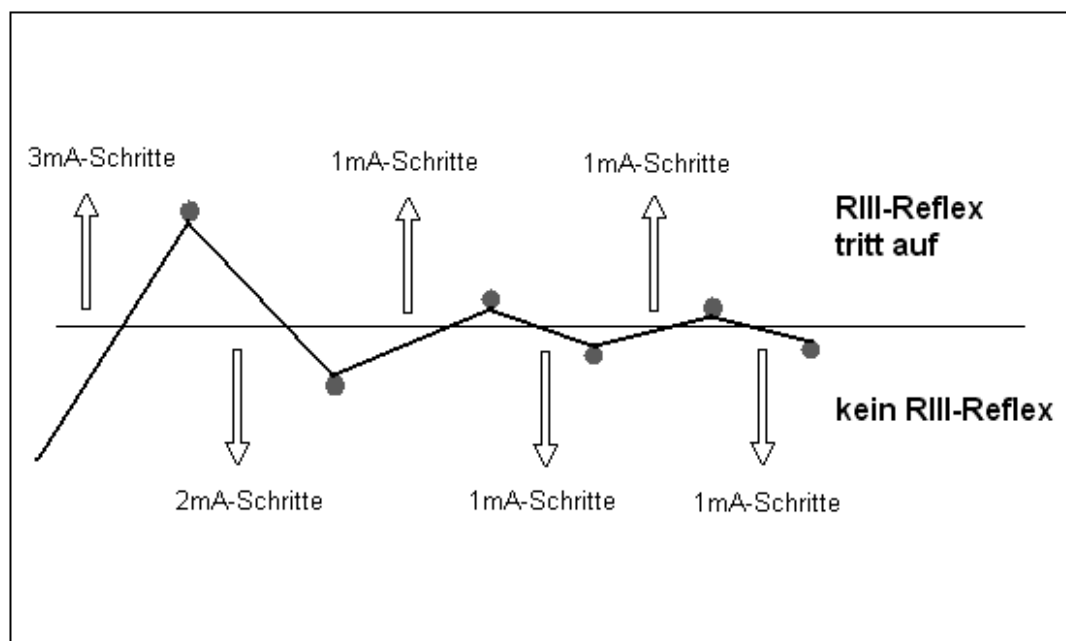


Abbildung 5: Staircase-Methode zur Bestimmung der RIII-Reflexschwelle

Um den Reflex im überschwelligen Bereich darzustellen, wurden noch einmal zehn Reize gegeben und gemittelt, deren Intensität 5 mA über der errechneten Schwelle lag.

Als Kriterien für das Auftreten eines reproduzierbaren Potentials des NFR galten eine Latenz zwischen 80 und 150 ms und eine Amplitude von mindestens 40 μV . Diese Latenz wurde gewählt, um die RIII-Komponente des Reflexes von der RII-Komponente, die als taktile Antwort auf den Stimulus mit einer Latenz von 40-70 ms auftritt, abzugrenzen. Weiterhin kann mit einer Latenz ab circa 200 ms eine Schreckbewegung auftreten, die man ebenfalls nicht mit dem Reflex verwechseln darf.

Für die Auswertung wurden die Amplitude und die Latenz ab dem Beginn der RIII-Komponente markiert. Die nach der Latenz folgenden 100 ms

wurden zur Errechnung der Fläche (Maßeinheit: $\mu\text{V} \cdot \text{ms}$) unter der Reflexkurve herangezogen.

2.6 Schmerzbewertung

Während der Reflexschwellenbestimmung wurde jeder Reiz von den Probanden auf Schmerzhaftigkeit bewertet; wir stellten also jedes Mal die Frage, ob der Reiz schmerzhaft gewesen sei oder nicht. Ab dem Stimulus, der den Reflex erstmalig auslöste, wurden die Probanden gebeten, die Reize anhand einer sechsstufigen Kategorialskala zur Intensität des Schmerzes zu bewerten. Auch während der Reflexmessung im überschwelligen Bereich erfolgte nach jedem Reiz eine Schmerzbewertung anhand der Kategorialskala.

Die Skala war auf einem DIN-A3-Bogen dargestellt und umfasste die Angaben „Kein Schmerz – Leichter Schmerz – Mäßiger Schmerz – Starker Schmerz – Sehr starker Schmerz – Unerträglich starker Schmerz“.

2.7 Herzfrequenzaufzeichnung

Während der Reflexdarstellung im überschwelligen Bereich leiteten wir zusätzlich ein EKG ab, um schmerzevozierte Herzfrequenzveränderungen aufzuzeichnen.

Wir verwendeten die Ableitung I nach Einthoven für die Messung mit je einer Elektrode am rechten und linken Handgelenk. Die Masseelektrode wurde am rechten Unterschenkel oberhalb des Sprunggelenks befestigt. Bei den Elektroden handelte es sich um Druckknopfelektroden, an die Schaumstoffelektroden angeklickt wurden (Durchmesser 35mm).

Die Probanden wurden darauf hingewiesen, sich während der Aufzeichnung des EKG möglichst nicht zu bewegen, da die Ableitung sehr anfällig für

Bewegungsartefakte war. Zehn Sekunden nach jedem Reiz wurden die Probanden aufgefordert, die Schmerzen zu bewerten. Die Pause von zehn Sekunden war notwendig, da dieses Zeitfenster zur Analyse der Herzfrequenzänderung herangezogen wurde. Frühzeitiges Sprechen hätte zu einer Beeinflussung der Herzfrequenz führen können.

Die Auswertung der Herzratenreaktion erfolgte in Anlehnung an Möltner et al. (1990). Der relative Anstieg der Herzfrequenz wurde als Fläche unterhalb der Kurve mit der Einheit bpm*s dargestellt. Zur Auswertung erfolgte eine Einteilung der Herzratenreaktion in drei Zeitfenster (0-3 Sekunden, 3-6 Sekunden und 6-9 Sekunden nach der Stimulusapplikation) (s. Abb. 6).

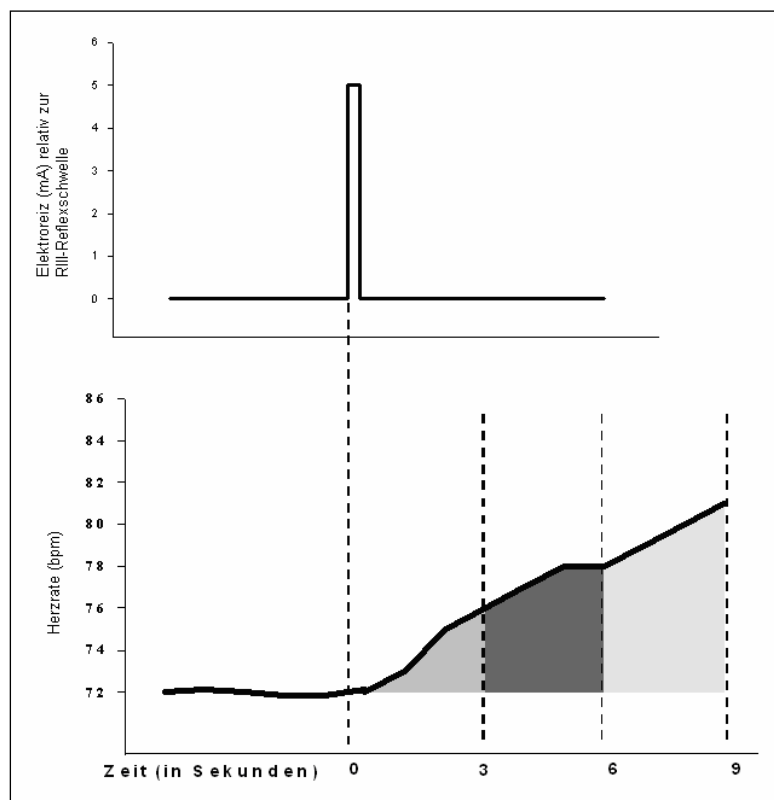


Abbildung 6: Prinzip der Auswertung der Herzratenreaktion

2.8 Zeitlicher Ablauf der Versuchsdurchführung

Zu Beginn wurden die Probanden orientierend neurologisch untersucht (Dauer ca. 5 Minuten). Es folgte die Neurographie des N. suralis (Dauer ca. 5 Minuten). Anschließend führten wir die Schwellenbestimmung des NFR mit Schmerzbewertung durch (Dauer ca. 15-20 Minuten). Daran schloss sich die Reflexauslösung im überschwelligen Bereich an (Dauer ca. 10 Minuten).

2.9 Einfluss von Aufmerksamkeit und Ablenkung auf die spinale Nozizeption

Unser Versuchsaufbau während des Untersuchungsablaufs zu dem Hauptthema „Alterseinflüsse auf die Nozizeption“ stellte aufgrund des technischen Aufwandes mit mehreren Geräten und Elektrodenkabeln eine mögliche Ablenkung für die Probanden dar.

Um zu untersuchen, ob Aufmerksamkeit und Ablenkung der Probanden einen störenden Einfluss auf die Reflexschwelle haben, führten wir Zusatzversuche mit zwölf weiblichen Probandinnen im Alter zwischen 19 und 25 Jahren durch. Zum größten Teil waren es Medizinstudentinnen. Sie wurden über den Ablauf informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Wir nahmen drei Reflexschwellenbestimmungen unter jeweils unterschiedlichen Bedingungen und eine Schmerzschwellenbestimmung vor. Die hierzu verwendete Staircase-Methode ist bereits weiter oben beschrieben worden.

Die Probandinnen saßen in einem EEG-Stuhl in entspannter Körperhaltung. Das Anbringen der Oberflächenelektroden erfolgte wie bereits weiter oben erwähnt (siehe „Reflexschwellenbestimmung“). Zwischen den Probanden und dem EMG-Gerät befand sich ein Sichtschutz, um zu verhindern, dass das Auslösen des Reizes beobachtet werden konnte.

Die Schmerz- und Reflexschwellenbestimmungen erfolgten in wechselnder Reihenfolge.

- Eine Reflexschwellenbestimmung erfolgte ohne Beeinflussung der Probandinnen, die Reize wurden ohne Vorankündigung gesetzt.
- Eine weitere Reflexschwellenbestimmung erfolgte unter Vorankündigung jedes Stimulus unmittelbar vor dessen Auslösung. Die Aufmerksamkeit sollte hierdurch auf die Elektroreize gerichtet werden.
- Die dritte Schwellenbestimmung wurde durchgeführt, während die Probandinnen von 1000 fortlaufend 7 abziehen sollten. Dadurch sollten sie von den Reizen abgelenkt werden.
- Bei der Bestimmung der Schmerzschwelle bewerteten die Probanden jeden Reiz auf Schmerzhaftigkeit. Die Schmerzschwelle wurde ebenfalls mit der Staircase-Methode bestimmt.

Zwischen den einzelnen Reizen wurde ein Intervall von mindestens zehn Sekunden eingehalten.

Jeder der insgesamt vier Durchgänge wurde unmittelbar danach von den Probanden auf dessen Schmerzhaftigkeit bewertet, um zu prüfen, ob die jeweils unterschiedlichen Bedingungen auch einen Einfluss auf die subjektive Schmerzwahrnehmung haben. Wir verwendeten hierzu eine visuelle Analogskala, bei der die Schmerzintensität zwischen 0 (kein Schmerz) und 10 (stärkster Schmerz) mit einem Schieber selbst eingestellt werden kann.

2.10 Statistische Methoden

Es wurden Varianzanalysen und t-Tests durchgeführt, um mögliche Alterseffekte statistisch zu überprüfen. Zur Objektivierung möglicher Unterschiede zwischen jungen und alten Probanden bezüglich der Reflexschwelle wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt mit dem Gruppenfaktor „Alter“ und der abhängigen Variable „Reflexschwelle“. Außerdem wurde mit einer einfaktoriellen multivariaten Varianzanalyse untersucht, ob es signifikante Gruppenunterschiede in Latenz, Amplitude und Fläche des Reflexes im überschwelligen Bereich gab. Des Weiteren verglichen wir die Schmerzbewertungen der jungen mit denen der alten Teilnehmer durch Berechnung einer Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Gruppenfaktor „Alter“ junge Probanden, alte Probanden und dem Innersubjektfaktor „Reizintensität“ unterschwellig, überschwellig, 5 mA über der Reflexschwelle. Mögliche Gruppenunterschiede bezüglich der Herzfrequenzreaktionen wurden ebenfalls mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung überprüft mit dem Gruppenfaktor „Alter“ junge Probanden, alte Probanden und dem Innersubjektfaktor „Zeit“ 0-3s, 3-6s, 6-9s.

Bei der Auswertung der Zusatzversuche wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt, um mögliche Unterschiede zwischen den drei Reflexschwellenbestimmungen zu überprüfen. Weiterhin wurde mit einem t-Test für gepaarte Stichproben untersucht, ob es einen Unterschied zwischen der „Reflexschwelle unter normalen Bedingungen“ und der Schmerzschwelle gibt. Außerdem wurden Korrelationen nach Pearson bestimmt für die verschiedenen Schwellenbestimmungen sowie für die „Reflexschwelle unter normalen Bedingungen“ und die Schmerzbewertung dieser Schwellenbestimmung. Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0,05$ festgelegt. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS (Version 11.0).

3 Ergebnisse

3.1 Altersveränderungen

3.1.1 Neurographie des Nervus suralis

Die Neurographie des N. suralis ergab bei der jungen Altersgruppe eine mittlere Nervenleitgeschwindigkeit von 50,38 m/s ($\pm 3,85$ m/s) und eine mittlere Amplitude von 32,23 μ V ($\pm 14,43$ μ V). Die mittlere Nervenleitgeschwindigkeit in der Gruppe der älteren Teilnehmer betrug 48,3 m/s ($\pm 4,76$ m/s) und die Amplitude 13,66 μ V ($\pm 7,47$ μ V). Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab einen signifikanten Gruppenunterschied ($F(1,78)=51,76$; $p<0,001$). Der post-hoc t-Test ergab eine verminderte Nervenleitgeschwindigkeit ($T(78)=2,15$; $p=0,04$) und eine verminderte Amplitude ($T(78)=7,23$; $p<0,001$) bei den älteren Probanden.

3.1.2 Nozizeptiver Flexorreflex

3.1.2.1 Reflexschwelle

Der Mittelwert der Reflexschwelle in der jungen Altersgruppe betrug 18,88 mA ($\pm 9,54$ mA) und in der Gruppe der Älteren 21,73 mA ($\pm 9,30$ mA). Der Unterschied war nicht signifikant ($T(78)= -1,35$; $p=0,18$) (Abb. 8).

3.1.2.2 Überschwellige Reflexparameter

Bei der überschwelligen Reflexmessung trat bei einem Probanden aus der Gruppe der jüngeren Probanden kein auswertbarer Reflex auf, so dass er ausgeschlossen wurde.

Latenz

Der Mittelwert der Latenz betrug bei den jungen Probanden 98,72 ms ($\pm 18,10$ ms) und bei den älteren Probanden 95,65 ms ($\pm 20,48$ ms). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F(1,77)=0,50$; $p=0,48$) (Abb. 7).

Amplitude

Die Amplitude betrug in der jungen Altersgruppe im Mittel 45,60 μV ($\pm 37,77$ μV) und in der Gruppe der älteren Teilnehmer 43,24 μV ($\pm 41,66$ μV). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F(1,77)=0,07$; $p=0,79$) (Abb. 7).

Fläche

Die Fläche unterhalb der Kurve des Reflexes betrug bei den jungen Probanden im Mittel 2210,72 μV^*ms ($\pm 1413,93$ μV^*ms) und bei den älteren Probanden 1599,00 μV^*ms ($\pm 1772,37$ μV^*ms). Die einfaktorielle multivariate Varianzanalyse ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F(1,77)=2,87$; $p=0,09$) (Abb. 8).

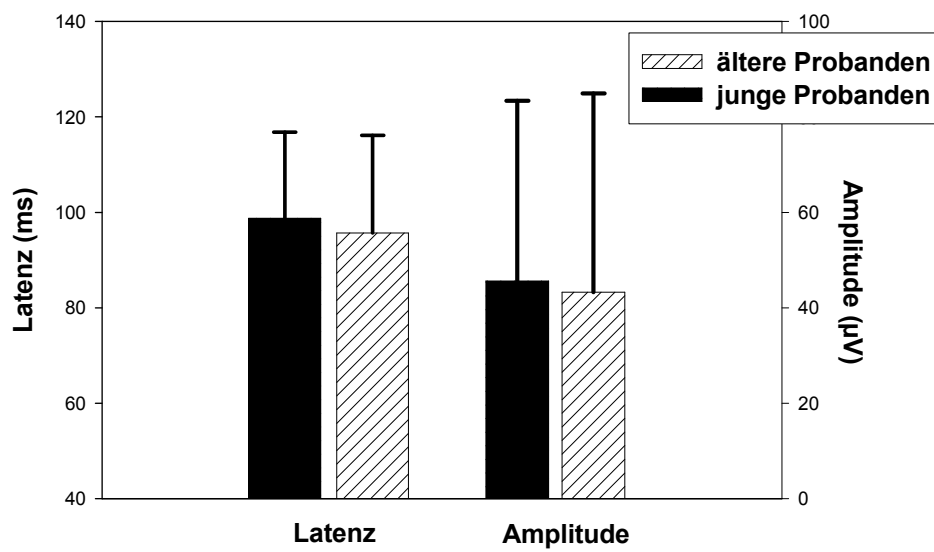


Abbildung 7: Latenz (ms) und Amplitude (μV) des NFR im überschwelligen Bereich

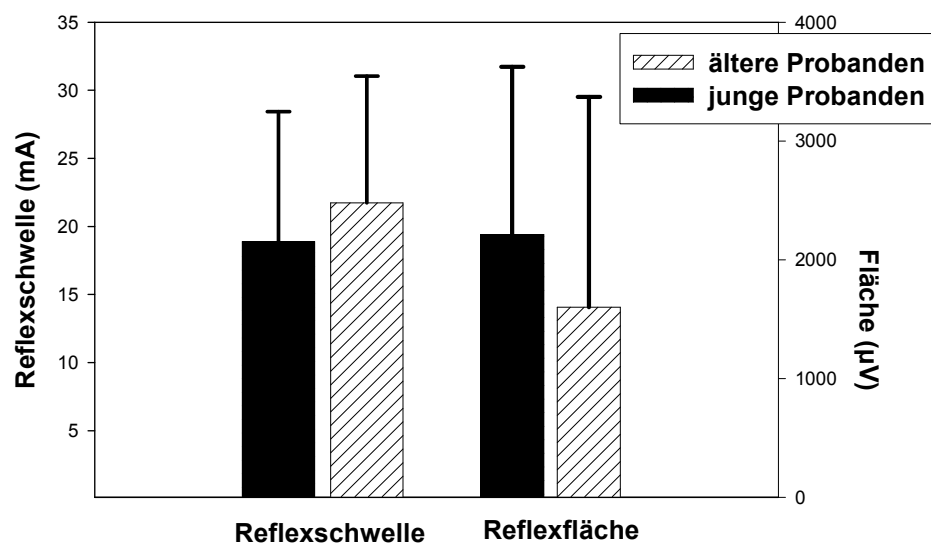


Abbildung 8: Reflexschwelle (mA) und Reflexfläche ($\mu\text{V}\cdot\text{ms}$) des NFR, letztere gemessen im überschwelligen Bereich

3.1.3 Schmerzbewertung

Zur Auswertung der Schmerzbewertung wurden den möglichen Angaben der Kategorienskala Zahlenwerte von 1 bis 6 zugeordnet. 1 entsprach der Angabe „kein Schmerz“, und 6 entsprach der Angabe „unerträglich starker Schmerz“. Die Reize, die während der Reflexschwellenbestimmung unterhalb der später errechneten Reflexschwelle lagen, wurden von den jungen Probanden im Mittel mit 2,90 ($\pm 0,88$) und von den älteren Probanden im Mittel mit 3,19 ($\pm 0,95$) bewertet. Die Reize, die während der Reflexschwellenbestimmung oberhalb der später errechneten Schwelle lagen, wurden von den jungen Probanden im Mittel mit 3,19 ($\pm 0,86$) und von den älteren Probanden mit 3,43 ($\pm 0,87$) bewertet.

Die Reize, die bei der Reflexauslösung im überschwelligen Bereich gegeben wurden, wurden von den jungen Probanden im Mittel mit 3,54 ($\pm 0,76$) und von den älteren Probanden mit 3,86 ($\pm 0,87$) bewertet (Abb. 9).

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab keinen signifikanten Gruppenunterschied ($F(1,78)=2,53$; $p=0,12$).

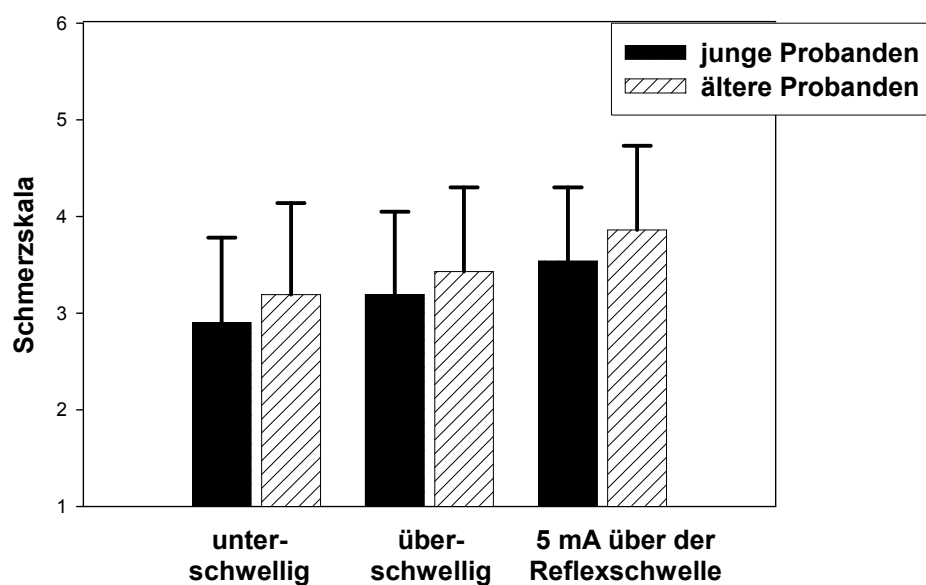


Abbildung 9: Schmerzbewertungen für die Reize, die während der NFR-Schwellenbestimmung unterhalb bzw. oberhalb der Schwelle lagen sowie Schmerzbewertungen 5 mA über der NFR-Schwelle

3.1.4 Schmerzevozierte Herzfrequenzveränderungen

Die Messung der schmerzevozierten Herzfrequenzveränderung erfolgte parallel zur NFR-Messung im überschwelligen Bereich.

Im ersten Zeitfenster (0-3 s nach Stimulusgabe) betrug die Fläche des Herzfrequenzanstieges bei den jungen Teilnehmern im Mittel 4,48 ($\pm 8,56$) bpm*s und bei den älteren Teilnehmern im Mittel 1,31 ($\pm 4,39$) bpm*s. Im zweiten Zeitfenster (3-6 s) ergab sich in der jungen Gruppe im Mittel ein Wert von 5,11 ($\pm 9,86$) bpm*s und in der älteren Gruppe im Mittel ein Wert von 1,29 ($\pm 4,98$) bpm*s. Der Mittelwert für die Fläche des Herzfrequenzanstieges im dritten Zeitintervall (6-9 s) lag bei den jungen Probanden bei 6,46 ($\pm 8,84$) bpm*s und bei den alten Probanden bei 0,29 ($\pm 4,37$) bpm*s (Abb. 10).

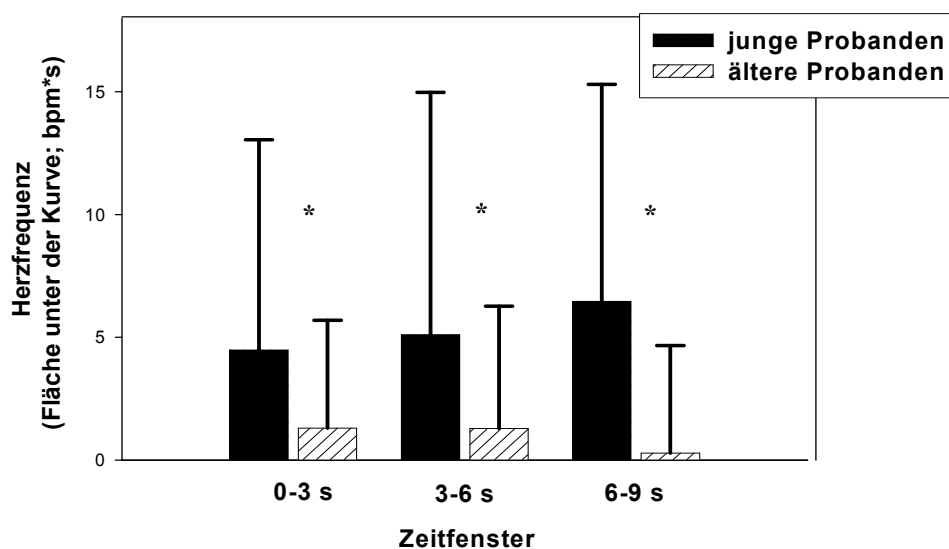


Abbildung 10: Veränderung der Fläche des Herzfrequenzanstieges über die drei Zeitfenster

Die Varianzanalyse ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor „Gruppe“ ($F(1,78)=8,89$; $p=0,004$). So stieg die Herzrate bei den jungen Probanden signifikant stärker an als bei den älteren Probanden.

Die post-hoc t-Tests für die einzelnen Zeitfenster ergaben für alle Zeitfenster signifikante Unterschiede ($T(78)=2,09$; $p=0,04$ für das erste Zeitfenster, $T(78)=2,19$; $p=0,03$ für das zweite Zeitfenster und $T(78)=3,95$; $p<0,001$ für das dritte Zeitfenster).

Der Faktor „Zeit“ ergab keinen signifikanten Effekt ($F(2,78)=0,37$; $p=0,69$), demnach unterschieden sich die Flächen des Herzfrequenzanstieges in den einzelnen Zeitfenstern nicht signifikant voneinander.

Die Varianzanalyse mit Messwiederholung ergab eine signifikante Interaktion zwischen dem Gruppenfaktor „Alter“ und dem Faktor „Zeit“ ($F(2,78)=3,78$; $p=0,03$). Wie aus der Abbildung 10 ersichtlich ist, nimmt die Fläche des Herzfrequenzanstieges bei den jungen Probanden eher zu, während es bei den älteren Probanden tendenziell eher zu einer Abnahme der Fläche über die Zeit hinweg kommt.

3.2 Einfluss von Aufmerksamkeit und Ablenkung auf die spinale Nozizeption

In der Tabelle 2 ist die deskriptive Statistik der verschiedenen NFR-Schwellenbestimmungen sowie der zugehörigen Schmerzbewertungen dargestellt.

	Mittelwert	SD
Reflexschwelle (mA) ohne Beeinflussung	19,00	10,17
Schmerzbewertung	4,02	1,77
Reflexschwelle (mA) mit Vorankündigung	17,63	8,35
Schmerzbewertung	4,17	1,77
Reflexschwelle (mA) während Rechnens	18,79	9,47
Schmerzbewertung	4,15	1,76
Schmerzschwellenbestimmung (mA)	11,41	6,05
Schmerzbewertung	2,88	1,32

Tabelle 2: Deskriptive Statistik (Mittelwerte und Standardabweichungen) der verschiedenen NFR-Schwellenbestimmungen und der zugehörigen Schmerzbewertungen

Die einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung der Variablen „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“, „Reflexschwelle während Rechnens“ und „Reflexschwelle bei Vorankündigung“ ergab keine signifikanten Gruppenunterschiede ($F(2,22)=0,55$; $p=0,58$). Auch für die Schmerzbewertungen der drei Reflexschwellenbestimmungen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Es ergab sich eine hohe Korrelation ($r=0,67$; $p<0,05$) zwischen der Schmerzschwelle und der „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“. Die „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ lag signifikant höher als die Schmerzschwelle ($T(11)=3,46$; $p=0,005$).

Die „Reflexschwelle während Rechnens“ und die „Reflexschwelle bei Vorankündigung“ korrelieren ebenfalls mit der Schmerzschwelle ($r=0,58$ bzw. $r=0,68$; $p<0,05$). Die „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ und die dazugehörige Schmerzbewertung korrelieren nicht miteinander ($r=0,19$; $p>0,05$).

4 Diskussion

4.1 Einfluss des Alters

4.1.1 Spinale Nozizeption und Schmerzbewertung

In unserer Untersuchung unterscheiden sich die Reflexschwellen der älteren Probanden nicht signifikant von den Reflexschwellen der jüngeren Probanden. Auch die Messparameter im überschwelligen Bereich (Latenz, Amplitude und Fläche des Reflexes) zeigen keine signifikanten Altersunterschiede. Weiterhin ergeben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Schmerzbewertung.

Die Mehrzahl der Studien, die sich mit der Frage beschäftigt haben, ob sich die Schmerzschwelle für elektrische Reize mit dem Alter verändert, sind zu dem Ergebnis gekommen, dass diese Schmerzschwelle konstant bleibt, allerdings wurden auch Studien durchgeführt, die ein Ansteigen der elektrischen Schmerzschwelle ergaben, z.B. Neri und Agazzani (1984), Tucker et al. (1989). Lucantoni et al. (1997) untersuchten die Schmerzschwelle für elektrische Reize an 40 gesunden männlichen Personen im Alter von zehn bis 90 Jahren an verschiedenen Körperstellen. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Höhe der Schmerzschwelle. Meliala et al. (1999) untersuchten 30 Personen (jung: 20-40 Jahre, alt: über 65 Jahre). Die elektrische Schmerzschwelle differierte nicht zwischen den Altersgruppen. In einer Studie von Laitinen und Eriksson (1985) ergab sich ebenfalls kein Altersunterschied (n=10; Altersspanne 14-60 Jahre).

Im Gegensatz zur elektrischen Stimulation steigt die Schmerzschwelle für Hitzereize, wie bereits weiter oben erwähnt, mit zunehmendem Alter an. Eine mögliche Ursache für die Unterschiede zwischen thermischer und

elektrischer Stimulation könnte laut Gibson und Helme (2001) sein, dass elektrische Reize primäre Afferenzen direkt und unspezifisch erregen, während Hitzereize und mechanische Reize die Erregung nozizeptiver Fasern über rezeptorvermittelte Mechanismen auslösen. Mit dem Prozess des Älterwerdens könnte eine degenerative Veränderung dieser Rezeptoren einhergehen im Sinne einer Funktions- oder Morphologieänderung. Auf diesem Funktionsverlust könnte die gesteigerte Schmerzschwelle für Hitzereize beruhen, während die Schwelle für elektrische Reize aufgrund der Unabhängigkeit von speziellen Rezeptoren unverändert bleibt.

Geht man davon aus, dass die Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes mit der Schmerzschwelle korreliert, und dass dies im Alter ebenso noch zutrifft, so stimmen unsere Ergebnisse mit der Studienlage überein. Die unveränderte Schmerzschwelle für elektrische Reize bei älteren Personen spiegelt sich in unserer Untersuchung in der unveränderten Reflexschwelle der älteren Probanden wider.

In der Literatur finden sich keine Untersuchungen zu möglichen Alterseinflüssen auf die Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes beim erwachsenen Menschen. Der nozizeptive Flexorreflex, der einen sinnvollen physiologischen Schutzreflex darstellt, ist in seiner Funktion und in seinem Ablauf wahrscheinlich so robust, dass er von Altersveränderungen nicht betroffen ist.

Allerdings wurde eine Studie zu Altersveränderungen des NFR bei Schulkindern (im Alter zwischen sieben und vierzehn Jahren) und jungen Erwachsenen durchgeführt (Sandrini et al., 1989). Die NFR-Schwelle lag bei den Schulkindern niedriger als bei den jungen Erwachsenen. Die Autoren schlagen als Ursache eine geminderte deszendierende Hemmung bei Kindern vor.

Eine Studie an Ratten zeigte eine kürzere Latenz des NFR bei älteren Ratten im Vergleich zu jüngeren Ratten, was von den Autoren als eine altersabhängige Zunahme der spinalen neuronalen Aktivität gedeutet wird (Iwata et al., 2002).

In unserer Untersuchung sollte die supraspinale Schmerzverarbeitung durch die Bewertung der elektrischen Reize mit einer Kategorialeiskala repräsentiert werden. Die älteren Probanden bewerteten die Reize nicht mehr oder weniger schmerzhaft als die jungen Probanden. Das Alter hat also keinen Einfluss auf die supraspinale Schmerzwahrnehmung der elektrischen Stimuli ausgeübt.

Wie bereits einleitend erwähnt, scheinen die opioidvermittelten endogenen Schmerzhemmsysteme bei älteren Menschen nicht mehr so effizient zu funktionieren wie bei jüngeren Menschen (s. Review von Gibson und Farrell, 2004).

Zu diesem Aspekt untersuchten Washington et al. (2000) den Effekt von wiederholtem Eintauchen der Hand in Eiswasser auf die elektrischen und thermischen Schmerzschwellen bei jüngeren und älteren Probanden. Die Schmerzschwellen wurden jeweils vor und nach dem Eintauchen an der betreffenden Hand bestimmt. Sie fanden heraus, dass die Schmerzschwellen nach Eintauchen der Hand in Eiswasser, das die endogene Schmerzhemmung aktivieren sollte, bei jüngeren Probanden stärker angestiegen waren als bei älteren Probanden. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die antinozizeptiven Systeme bei älteren Personen nicht mehr so effizient funktionieren wie bei Personen jüngeren Alters. Ältere Menschen haben deswegen laut Washington et al. eventuell größere Probleme beim Umgang mit persistierenden Schmerzzuständen.

Unsere Ergebnisse sind ein Hinweis darauf, dass die spinale Schmerzverarbeitung bei gesunden älteren Personen im Vergleich zu jüngeren Personen nicht wesentlich verändert ist, im Gegensatz zu anderen Sinnesmodalitäten und Systemen, wie z.B. dem vegetativen Nervensystem. Gesundes Altern per se ist demnach eher kein Risikofaktor für Schmerzen. Die bei alten Menschen verminderte Anzahl oder Funktion schmerzleitender Afferenzen scheint nicht relevant genug zu sein, um die Nozizeption wesentlich zu stören. Eventuell könnte die herabgesetzte endogene Schmerzhemmung dies noch zusätzlich kompensieren, so dass daraus

insgesamt keine oder nur eine geringe Änderung der Schmerzwahrnehmung resultiert.

4.1.2 Schmerzevozierte Herzfrequenzveränderungen

In unserer Untersuchung zeigten die schmerzevozierten Herzratenreaktionen signifikante Gruppenunterschiede. Der physiologische Anstieg der Herzfrequenz als Reaktion des autonomen Nervensystems auf den Schmerzreiz fiel bei den älteren Probanden schwächer aus als bei den jüngeren Probanden. Während wir in der Gruppe der jungen Probanden einen Anstieg feststellen konnten, kam es in der Gruppe der älteren Probanden sogar zu einer leichten Abnahme der Herzfrequenz. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass mit dem physiologischen Alterungsprozess Funktionsänderungen des autonomen Nervensystems einhergehen.

Studien zu Altersveränderungen der kardiovegetativen Funktionen haben ergeben, dass die Komplexität und Dynamik der Herzratenvariabilität (HRV) bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Kontrollgruppen herabgesetzt ist, was sich insbesondere in den bei älteren Menschen herabgesetzten Parametern HF und LF in der Frequenzanalyse der HRV widerspiegelt (Ziegler et al., 1992; Agelink et al., 2001). Diese Veränderungen könnten einem verminderten sympathischen und parasympathischen Einfluss auf das Herz entsprechen.

Außerdem reagiert das gealterte Herz auf Stress durch β -adrenerge Stimulation weniger mit einer Frequenzzunahme als jüngere Herzen (Esler et al., 1995b). Dies könnte auf einer altersabhängig eingeschränkten Funktion der β_1 -Rezeptoren beruhen, die sich auf der Ebene der Signaltransduktion manifestiert (Brodde et al., 1995).

Auch die sympathischen sudomotorischen Funktionen sind altersabhängig eingeschränkt. Die als Parameter nutzbare sympathische Hautantwort (SSR) zeigte in einer Studie von Drory und Korczyn (1993) eine erniedrigte

Amplitude mit zunehmendem Alter bei elektrischer Stimulation des N. medianus am Handgelenk. In einer Untersuchung von Watanabe et al. (2003) trat die SSR als Reaktion auf elektrische Reizung der Haut auf Höhe des Fußknöchels seltener bei älteren Probanden als bei jüngeren auf, während Latenz und Amplitude keinen signifikanten Altersveränderungen unterworfen waren.

Auf Reize aus der Umwelt (z.B. Schmerzreize) kann das vegetative Nervensystem bei älteren Menschen möglicherweise nicht mehr in dem Ausmaß reagieren wie bei jüngeren Menschen, so dass die physiologischen Reaktionen wie z.B. Herzfrequenzanstieg und SSR aufgehoben oder herabgesetzt sind.

4.2 Einfluss von Aufmerksamkeit und Ablenkung auf die spinale Nozizeption

In unserer Untersuchung ergab sich zwischen der „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ und der Schmerzschwelle eine hohe Korrelation ($r=0,67$). Die „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ korrelierte nicht signifikant mit der Schmerzbewertung. Reflexschwellenbestimmungen, die höhere Reflexschwellen ergaben, wurden nachfolgend also nicht als schmerzhafter bewertet. Dieses Ergebnis passt demnach zu der positiven Korrelation von Reflex- und Schmerzschwelle.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Reflexschwelle zwischen den unterschiedlichen Bedingungen. Tendenziell allerdings lag die mittlere „Reflexschwelle bei Vorankündigung“ (17,63 mA) niedriger als die mittlere „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ (19 mA). Die auf den Schmerzreiz gerichtete Aufmerksamkeit bzw. die vom Schmerzreiz weg gerichtete Aufmerksamkeit hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Reflexschwelle. Die Schmerzbewertungen der drei Reflexschwellenbestimmungen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Die Korrelation der Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes mit der Schmerzschwelle ist in der Literatur allgemein anerkannt (Skljarevski und Ramadan, 2002). In Studien von Willer et al. (1977, 1979, 1984, 1985) hat sich eine enge Beziehung zwischen der Schwelle des nozizeptiven Flexorreflexes und der Schmerzschwelle ergeben. Die Schwellen für den Reflex und die Empfindung von Schmerz waren in diesen Studien nahezu identisch.

Im Gegensatz zu dieser Übereinstimmung bei Willer et al. lag die „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ in unserer Untersuchung signifikant höher als die Schmerzschwelle (19 mA bzw. 11,4 mA). Auch in Studien von Terkelsen et al. (2001, 2004) und Page und France (1997) ergaben sich höhere Reflexschwellen als Schmerzschwellen. Eine weitere Studie, in der eine Dissoziation von Reflex- und Schmerzschwelle auftrat, wurde von Campbell et al. (1991) durchgeführt. Sie untersuchten den Flexorreflex am Arm mithilfe thermischer Stimuli und beobachteten ebenfalls eine im Vergleich zur Schmerzschwelle höhere Reflexschwelle. Eine mögliche Erklärung für diese häufig beobachtete Dissoziation von Schmerz- und Reflexschwelle könnte sein, dass zur Auslösung einer Schmerzempfindung durch den elektrischen Reiz eine deutlich niedrigere Stromstärke ausreicht als zur Auslösung des Reflexes. Möglicherweise müssen A δ -Fasern zur Reflexauslösung in größerem Umfang aktiviert werden als zur Auslösung von Schmerz.

In einer Studie von Willer et al. (1979) wurde an 25 Probanden (15 m, 10 w) Reflexschwelle und -amplitude sowie die Schmerzhaftigkeit der Reize während einer Ablenkungs-Aufgabe (die Probanden sollten über einen Zeitraum von 30 s von 200 fortlaufend 3 abziehen) und während einer Stresssituation (Erwartung eines starken Schmerzreizes von 70 mA am N. suralis) untersucht. Während der Ablenkung sanken sowohl die Reflexaktivität (angegeben als Prozent der Amplitude, 100 % entsprachen den Kontrollwerten) als auch die Schmerzhaftigkeit. Die Schmerz- und Reflexschwelle waren erhöht. Während die Probanden der Erwartung eines

starken Schmerzreizes ausgesetzt waren, stiegen Reflexamplitude und Schmerzhaftigkeit an, und Schmerz- und Reflexschwelle waren erniedrigt. Als Erklärungsmodell führen Willer et al. zwei unterschiedliche supraspinale Aktivierungsvorgänge mit jeweils unterschiedlichen Auswirkungen auf die Reflexaktivität an, in Anlehnung an Routtenberg (1968). Die mentale Ablenkung durch das Kopfrechnen soll demnach eine Aktivierung retikulärer Strukturen hervorrufen, was wiederum zu einer Unterdrückung von nozizeptiven Reflexen und Schmerzempfindungen führen soll. Im Gegensatz hierzu soll der mentale Stress, hervorgerufen durch die Erwartung eines starken Schmerzreizes, zu einer vermehrten Aktivierung limbischer Strukturen führen. Dadurch könnte es zu einer Hyperexzitabilität mit erleichterter Auslösung des Reflexes und gesteigertem Schmerzempfinden kommen.

Unsere Ergebnisse zeigten hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Bedingungen, unter denen wir die drei Reflexschwellenbestimmungen durchführten. Terkelsen et al. (2004) haben ebenfalls den Einfluss von Aufmerksamkeit und Ablenkung auf den Reflex und die Schmerzbewertung bei 26 männlichen Probanden untersucht. Als Messparameter haben sie allerdings nicht die Reflexschwelle, sondern die Reflexgröße (Amplitude in μV) im überschwelligen Bereich (je 13 Stimuli, 1,5-mal höher als die Reflexschwelle) herangezogen. Die Ablenkung der Probanden von den elektrischen Reizen erfolgte durch PASAT (paced auditory serial addition task). Um die Aufmerksamkeit auf die elektrischen Reize zu richten, wurden die Probanden aufgefordert, sich intensiv auf den Fuß zu konzentrieren, an dem die Stimulation erfolgte.

Es ergaben sich bei dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der Reflexgröße durch Ablenkung bzw. Aufmerksamkeit im Vergleich zu Kontrollmessungen. Allerdings bewerteten die Probanden die Stimuli während der Ablenkung durch PASAT weniger schmerzhaft als bei der vorangehenden Kontrollmessung. Die Aufmerksamkeits-Aufgabe hatte hingegen keinen Einfluss auf die Schmerzbewertung.

Auch France et al. (2002) konnten keine signifikante Veränderung der Reflexschwelle im Vergleich zu Kontrollmessungen feststellen, während die Probanden als Ablenkung von den elektrischen Stimuli am Computer dargebotene Rechenaufgaben lösten.

Eine Reflexschwellenbestimmung, bei der sich die Probanden auf die Reize konzentrieren, wurde in dieser Studie nicht durchgeführt.

Als mögliche Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich methodische Unterschiede in Betracht ziehen. Willer et al. haben die Reflexschwelle mit einer anderen Methode bestimmt: Die Stimulusintensität, die mit einer Wahrscheinlichkeit von 70-80 % eine Reflexantwort auslöste, wurde als Schwelle definiert. Die Reflexschwellen in unserer Untersuchung wurden hingegen mit der Staircase-Methode bestimmt. France et al. haben diese Methode ebenfalls verwendet. Wiederum anders sind Terkelsen et al. vorgegangen. Sie definierten die Reflexschwelle als die niedrigste Stimulusintensität, die in drei aufeinander folgenden Messungen den Reflex auslöste. Außerdem führten sie ihre Messungen im überschwelligen Bereich unter Betrachtung der Reflexamplitude durch und konnten deshalb keine Aussagen über mögliche Veränderungen der Reflexschwelle in Abhängigkeit von Aufmerksamkeit und Ablenkung treffen.

Ein weiterer methodischer Unterschied besteht in der Stärke des elektrischen Stimulus. Willer hat einen intensiveren Stimulus verwendet (acht bis zehn Impulse) als wir (fünf Impulse). France et al. und Terkelsen et al. haben ebenfalls fünf Impulse pro Stimulus verwendet.

Weitere Unterschiede bestehen hinsichtlich Art und Stärke der Aufmerksamkeitshinwendung zu den Reizen. Willer et al. haben, indem sie die Probanden der Erwartung eines sehr unangenehmen Schmerzreizes (70 mA) ausgesetzt haben, sicherlich eine starke Aufmerksamkeitsfokussierung auf die Reize erzielt. Im Gegensatz dazu war unsere Methode (Vorankündigung der Reize) möglicherweise nicht stark genug, um eine signifikant erleichterte Reflexauslösung und eine erhöhte Schmerzhaftigkeit hervorzurufen, wenngleich sich in unseren Ergebnissen eine tendenzielle

Abnahme der „Reflexschwelle bei Vorankündigung“ im Vergleich zu der „Reflexschwelle ohne Beeinflussung“ abgezeichnet hat.

In der Studie von Terkelsen et al. wird ebenfalls erwähnt, dass die Ablenkungsaufgabe zu schwach gewesen sein könnte, zumal keine Kontrolle möglich gewesen sei, ob die Aufmerksamkeit der Probanden wirklich auf die Stimuli gerichtet war.

Die Ablenkung von den elektrischen Reizen erfolgte sowohl bei uns als auch bei den drei genannten Studien durch das Konzentrieren auf Rechenaufgaben. Nur in der Untersuchung von Willer et al. zeigte sich ein signifikanter Effekt auf den Reflex. Diese Diskrepanz lässt sich nicht endgültig erklären. France et al. erwähnen als mögliche Ursache, dass die von ihnen verwendeten computerisierten Rechenaufgaben möglicherweise „Lampenfieber“ bei einigen oder allen Probanden ausgelöst haben könnten. Die damit verbundene Erhöhung der Ängstlichkeit könnte die Reflexschwelle eher absinken lassen (Willer et al., 1979) und die Schmerzempfindung tendenziell ansteigen lassen (Rhudy und Meagher, 2000), so dass aus den konkurrierenden Effekten von Ablenkung und Ängstlichkeit schließlich eine unveränderte Reflexschwelle resultiert.

Auch in unserer Untersuchung könnte das Kopfrechnen möglicherweise nicht die nötige Ablenkung hervorgerufen haben. Auf Nachfragen, ob das Rechnen von den Schmerzreizen abgelenkt habe, oder ob eher die Schmerzreize das Konzentrieren auf das Rechnen erschwert hätten, gaben die meisten Probandinnen an, dass die elektrischen Reize eher vom Rechnen abgelenkt hätten als umgekehrt. Dieser Umstand und die Tatsache, dass sich die Schmerzbewertung der „Reflexschwellenbestimmung während Rechnens“ nicht signifikant von den Schmerzbewertungen der übrigen Schwellenbestimmungen unterschied, deuten darauf hin, dass die supraspinalen Einflüsse nicht stark genug waren, um eine Beeinflussung der Reflexschwelle auf spinaler Ebene und der Schmerzwahrnehmung hervorzurufen.

Fazit:

Es könnte abhängig von der Stärke des Stressreizes sein, ob eine gesteigerte Reflexaktivität und Schmerzempfindung resultieren bzw. ob es zu einem Absinken der Reflexschwelle kommt.

Die Ablenkung der Probanden muss eher stark sein, um auf spinaler Ebene eine Beeinflussung der Reflexschwelle und auf supraspinaler Ebene eine Herabsetzung des Schmerzempfindens hervorzurufen.

Für unsere Untersuchung zu den Altersveränderungen der spinalen Nozizeption bedeutet dies, dass der Versuchsaufbau als mögliche Quelle der Ablenkung keine Beeinflussung der Reflexschwelle bewirken konnte.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob das Altern an sich ein Risikofaktor für Schmerz ist, bzw. ob die Schmerzwahrnehmung bei gesunden älteren Menschen verändert ist. Der nozizeptive Flexorreflex diente als objektives Messinstrument für die spinale Ebene. Zusätzlich wurde die Herzfrequenz aufgezeichnet, um die Altersabhängigkeit schmerzevozierter Frequenzänderungen zu untersuchen.

Um zu prüfen, ob die unbewusste Ablenkung der Probanden durch unseren Versuchsaufbau und -ablauf einen Einflussfaktor auf die Höhe der Reflexschwelle darstellte, führten wir ergänzend eine Untersuchung mit zwölf jungen Probandinnen durch, bei der wir den Einfluss von bewusster Ablenkung auf die Reflexschwelle bestimmen wollten.

Es zeigte sich, dass der nozizeptive Flexorreflex vom Alter unbeeinflusst bleibt. Wir konnten keine signifikanten Unterschiede in der Reflexschwelle und den überschwellig gemessenen Reflexparametern Latenz, Fläche und Amplitude feststellen. Daraus folgerten wir, dass die Nozizeption auf der spinalen Ebene keinen tiefgreifenden Altersveränderungen unterworfen ist, was eine gewisse, durchaus biologisch sinnvolle Robustheit dieses „Frühwarnsystems“ vermuten lässt.

„Gesundes“ Altern scheint nicht mit einer erhöhten Schmerzwahrnehmung einher zu gehen. Vereinfacht formuliert könnten sich eine bei älteren Menschen verminderte Anzahl funktionsfähiger Schmerzafferenzen einerseits und eine gestörte endogene Schmerzhemmung andererseits gegenseitig „ausgleichen“, so dass als „Summe“ eine unveränderte Schmerzwahrnehmung resultiert.

Die schmerzevozierten Herzfrequenzveränderungen zeigten sich deutlich beeinträchtigt mit zunehmendem Lebensalter, was die Folge einer altersabhängigen Degeneration des vegetativen Nervensystems sein könnte.

Weiterhin ergab unsere Untersuchung in Übereinstimmung mit anderen Studien, dass bei gesunden jungen Probanden die Schmerzschwelle mit der Reflexschwelle korreliert. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass der Flexorreflex ein physiologisches Korrelat der subjektiven Schmerzwahrnehmung darstellt, allerdings mit der Einschränkung, dass die mittlere Reflexschwelle in unserer Untersuchung deutlich über der mittleren Schmerzschwelle lag.

In einer zusätzlichen Untersuchung ließ sich kein Einfluss von Aufmerksamkeit und Ablenkung auf die Reflexschwelle und die Schmerzbewertung bei gesunden jungen Probanden feststellen.

Daraus folgern wir, dass eine mögliche Ablenkung unserer Probanden durch den Versuchsaufbau und Untersuchungsablauf keinen störenden oder verfälschenden Einfluss auf die Bestimmung der Reflexschwelle ausgeübt hätte.

Wir können keine Aussagen darüber treffen, ob die Schmerzschwelle bei den älteren Probanden ebenfalls mit der Reflexschwelle korreliert und wie nah diese Schwellen beieinander liegen. Daher liegen hier und in der Komplexität der Prozesse des Älterwerdens und der Nozizeption Möglichkeiten für weitergehende Nachforschungen.

6 Literaturverzeichnis

Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate (Clin Aut Res 2001; 11: 99-108)

Amenta F, Zacchero D, Collier WL. Neurotransmitters, neuroreceptors and aging (Mech Aging Dev 1991; 61: 249-73)

Barili P, De Carolis G, Zacchero D, et al. Sensitivity to ageing of the limbic dopaminergic system: a review (Mech Aging Dev 1998; 106: 57-92)

Benarroch E. Pain-autonomic interactions: a selective review (Clin Aut Res 2001; 11: 343-49)

Bergman E, Johnson H, Zhang X, et al. Neuropeptides and neurotrophin receptor mRNAs in primary sensory neurons of aged rats (J Comp Neur 1996; 375: 303-19)

Boureau F, Luu M, Doubrere JF. Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects (Pain 1991; 44: 131-38)

Böhme K. Besonderheiten der Schmerztherapie alter Menschen (in: Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001; S. 849-61)

Brodde OE, Zerkowski HR, Schranz D, Broede-Sitz A, Michel-Reher M, Schafer-Beisenbusch E, Piotrowski JA, Oelert H. Age-dependent changes in the beta-adrenoceptor-G-protein(s)-adenylyl cyclase system in human right atrium (J Cardiovasc Pharm 1995; 26(1): 20-26)

Campbell IG, Carstens E, Watkins LR. Comparison of human pain sensation and flexion withdrawal evoked by noxious radiant heat (Pain 1991; 45: 259-68)

Chakour MC, Gibson SJ, Bradbeer M, Helme RD. The effect of age on A δ - and C-fibre thermal pain perception (Pain 1996; 64: 143-52)

Collins LG, Stone LA. Pain sensitivity, age and activity level in chronic schizophrenics and in normals (Br J Psych 1966; 112: 33-35)

De Kosky ST, Scheff SW, Markesbery WR. Laminar organization of cholinergic circuits in human frontal cortex in Alzheimer's disease and aging (Neurology 1985; 35 (10):1425-31)

Drory VE, Korczyn AD. Sympathetic skin response: age effect (Neurology 1993; 43(9): 1818-20)

Duke PC, Wade JG, Hickey RF, Larson CP. The effects of age on baroreflex function in man (Can Anaesth Soc J 1976; 23(2): 111-24)

Edwards RR, Fillingim RB. Age-associated differences in responses to noxious stimuli (J Ger: Medical Sciences 2001; Vol.56A, No. 3: 180-85)

Esler M, Hastings J, Lambert G, Kaye D, Jennings G, Seals DR. The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover (Am J Phys 2002; 282, Is3: 909-16)

Esler MD, Turner AG, Kaye DM, Thompson JM, Kingwell BA, Morris M, Lambert GW, Jennings GL, Cox HS, Seals DR. Aging effects on human sympathetic neuronal function (Am J Phys 1995a; 268: 278-85)

Esler MD, Thompson JM, Kaye DM, Turner AG, Jennings GL, Cox HS, Lambert GW, Seals DR. Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors (Circulation 1995b; 91(2): 351-58)

Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation (in: Wall PD, Melzack R [eds]: Textbook of Pain. 4th edition, Churchill Livingstone 1999, 309-329)

France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women (Pain 1999; 81: 77-84)

France CR, Froese SA, Stewart JC. Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension (Pain 2002; 98: 101-08)

France CR, France JL, al'Absi M, Ring C, McIntyre D. Catastrophizing is related to pain ratings, but not to nociceptive flexion reflex threshold (Pain 2002; 99: 459-46)

Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in pain perception and report (Clin Ger Med 2001; Vol.17, No.3: 433-55)

Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain (Clin J Pain 2004; 20: 227-39)

Handwerker HO. Einführung in die Pathophysiologie des Schmerzes (Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1999)

Helme RD, Gibson SJ. The epidemiology of pain in elderly people (Clin Ger Med 2001; Vol.17, No.3: 417-31)

Helme RD, Meliala A, Gibson SJ. Methodological factors which contribute to variations in experimental pain threshold reported for older people (Neurosc Lett 2004; 361: 144-46)

Iwata K, Fukukoa T, Kondo E, Tsuboi Y, Tashiro A, Noguchi K, et al. Plastic changes in nociceptive transmission of the rat spinal cord with advancing age (J Neurophysiol 2002; 87: 1086-93)

Jacobs JM, Love S. Qualitative and quantitative morphology of human sural nerve at different ages (Brain 1985; 108: 897-924)

Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, et al. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in a general population (Pain 1992; 48: 197-203)

Kenshalo DR. Somesthetic sensitivity in young and elderly humans (J Ger 1986; 41: 732-42)

Gaehtgens P. Das Kreislaufsystem (Lehrbuch der Physiologie, 2. Auflage, Hrsg. R. Klinke u. S. Silbernagl, Georg Thieme Verlag 1996/2000; S.162-64)

Laitinen LV, Eriksson AT. Electrical stimulation in the measurement of cutaneous sensibility (Pain 1985; 22: 139-50)

Lautenbacher S, Strian F. Similarities in age differences in heat pain perception and thermal sensitivity (Func Neur 1991; 6: 129-35)

Lasch H, Castell DO, Castell JA. Evidence for diminished visceral pain with aging: studies using graded intraoesophageal ballon distension (Am J Phys 1997; 272: g1-g3)

Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics (J Acoust Soc Am 1971; 49: Suppl 2: 467+)

Low PA. The effect of aging on the autonomic nervous system (Clinical Autonomic Disorders, 2nd ed., pp. 161-175, edited by P.A. Low, 1997 by Mayo Foundation, published by Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia)

Lucantoni C, Marinelli S, Refe A, et al. Course of pain sensitivity in aging: pathological aspects of silent cardiopathy (Arch Geront Geriatr 1997; 24: 281-86)

Meliala A, Gibson SJ, Helme RD. The effect of stimulation site on the detection and pain thresholds in young and older adults (in: Abstracts of the 9th IASP World Congress on Pain: August 22-27, 1999; Vienna, Austria)

Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science 1965; 150: 971-978)

Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain. In: Kenshalo DR [ed] The skin senses. Thomas, Springfield/IL 1968, pp 423-43)

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods (Pain 1975; 1(3) : 277-99)

Mense SS. Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize (Schmerz 2004; 18: 225-37)

Möltner A, Hölzl R, Strian F. Heart rate changes as an autonomic component of the pain response (Pain 1990; 43: 81-89)

Mumford JM. Pain perception in man on electrically stimulating the teeth (in: Soulaire A., Cahn J., Charpentier J., eds. Pain. London: Academic Press; 1968: 224-29)

Neri M, Agazzani E. Aging and right-left assymetry in experimental pain measurment (Pain 1984; 19: 43-48)

Ochoa J, Mair WPG. The normal sural nerve in man. II. Changes in the axons and schwann cells due to ageing (Acta Neuropathol (Berl) 1969; 13: 217-39)

Page GD, France CR. Objective evidence of decreased pain perception in normotensives at risk for hypertension (Pain 1997; 73: 173-80)

Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, Best JD, Reenan A, Halter JB. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man (Am J Med 1983; 75(2): 249-58)

Pickering G, Jourdan D, Eschalier A, Dubray C. Impact of age, gender and cognitive functioning on pain perception (Geront 2002; 48: 112-18)

Rainville P, Bao QVH, Chrétien P. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses (Pain 2005; 118: 306-18)

Rhudy JL, Meagher MW. Fear and anxiety: divergent effects on human pain thresholds (Pain 2000; 84: 65-75)

Robinson DS. Changes in monoamine oxidase and monoamines with human development and aging (Fed Proc 1975; 34 (1):103-7)

Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L, Livieri C, Verri AP, Nappi G. Age-related changes in excitability of nociceptive flexion reflex. An electrophysiological study in school-age children and young adults (Funct Neurol 1989; 4: 53-8)

Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex (Pain 1986; 25(3): 403-10)

Scapa E, Horowitz M, Avtalion J, Waron M, Eshchar J. Appreciation of pain in the elderly (Isr J Med Sc 1992; 28: 94-6)

Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception (J Clin Neurophys 2000; 17(6): 592-603)

Shimada K, Kitazumi T, Sadakane N, Oqura H, Ozawa T. Age-related changes of baroreflex function, plasma norepinephrine, and blood pressure (Hypertension 1985; 7(1): 113-7)

Sigurdsson E, Thorgeirsson G, Sigvaldason H, Sigfusson N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris (Ann Int Med 1995; 122: 96-102)

Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans – review article (Pain 2002; 96: 3-8)

Striebel. Therapie chronischer Schmerzen. Ein praktischer Leitfaden (4. Auflage, Schattauer 2002)

Terkelsen AJ, Andersen OK, Hansen PO, Jensen TS. Effects of heterotopic and segmental counter-stimulation on the nociceptive withdrawal reflex in humans (Acta Phys Scand 2001; 172: 211-17)

Terkelsen AJ, Andersen OK, Mølgaard H, Hansen J, Jensen TS. Mental stress inhibits pain perception and heart rate variability but not a nociceptive withdrawal reflex (Acta Phys Scand 2004; 180: 405-14)

Tucker MA, Andrew MF, Ogle SJ, Davison JG. Age-associated change in pain threshold measured by transcutaneous electrical stimulation (Age Ageing 1989; 18: 241-46)

Washington LL, Gibson SJ, Helme RD. Age-related differences in the endogenous analgesic response to repeated cold water immersion in human volunteers (Pain 2000; 89: 89-96)

Watanabe H, Shindo K, Ida H, Tanaka H, Nagasaka T, Shiozawa Z. Aging effects on sympathetic reflex activities on skin nerves (Gerontology 2003; 49(6): 366-73)

White M, Roden R, Minobe W, Khan MF, Larrabee P, Wollmering M, Port JD, Anderson F, Campbell D, Feldman AM, et al. Age-related changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart (Circulation 1994; 90(3): 1225-38)

Wiesenfeld-Hallin Z, Hallin RG, Persson A. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages? (Brain Res 1984; 311(2): 375-79)

Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man (Pain 1977; 3: 69-80)

Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man (Br Res 1979; 179: 61-8)

Willer JC, Roby A, Le Bars D. Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli (Brain 1984; 107: 1095-112)

Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man (Br Res 1985; 331: 105-14)

Wong DF, Wagner HN, Dannals RF et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain (Science 1984; 21; 226(4681): 1393-6)

Woodrow, KM Friedman GD, Siegelau AB, Collen MF. Pain tolerance: differences according to age, sex and race (Psychosom Med 1972; Vol.64, No.6: 548-56)

Yarnitzky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain threshold: normative data and repeatability (Pain 1995; 60: 329-32)

Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: Age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses (Diab Med 1992; 9:166-75)

7 Anhang

Schmerzbewertungsbogen

Kein Schmerz

Leichter Schmerz

Mäßiger Schmerz

Starker Schmerz

Sehr starker Schmerz

Unerträglich starker Schmerz

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Behr, Berger, Bertalanffy, Beyer, Bien, Bolm, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Gemsa, Geus, Gotzen, Griss, Gudermann, Grzeschik, Hasilik, Happle, Hasilik, Heeg, Hesse, Hofmann, Hörle, Jungclas, Kann, Kern, Klenk, Klose, Koolman, Krause, Kretschmer, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schepelmann, Schmidt, Schnabel, Schüffel, Seitz, Seyberth, Slenczka, Steiniger, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. K. Schepelmann, bedanken für die Überlassung des Themas und seine freundliche und hilfsbereite Betreuung meiner Arbeit.

Mein Dank gilt Herrn Dr. med. V. Mylius für die motivierende Betreuung, die gemeinsame Arbeit und Unterstützung bei der Datenerhebung.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. M. Kunz für die gute und unkomplizierte Zusammenarbeit, die Probandenrekrutierung und ihre wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich mich bei den freiwilligen Probandinnen und Probanden bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.